

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI**

**KRONİK HEPATİT B, KRONİK HEPATİT C VE NONALKOLİK YAĞLI
KARACİĞER HASTALARINDA SERUM VİSFATİN DÜZEYLERİ İLE
KARACİĞERDEKİ HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

**GASTROENTEROLOJİ UZMANLIK TEZİ
Dr. EYÜP EKİCİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MEHMET CİNDORUK**

**ANKARA
MART 2011**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI**

**KRONİK HEPATİT B, KRONİK HEPATİT C VE NONALKOLİK YAĞLI
KARACİĞER HASTALARINDA SERUM VİSFATİN DÜZEYLERİ İLE
KARACİĞERDEKİ HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

**GASTROENTEROLOJİ UZMANLIK TEZİ
Dr. EYÜP EKİCİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MEHMET CİNDORUK**

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'nun 15.06. 2009 tarih ve 338 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

**ANKARA
3.2011**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yakın destek ve ilgisini gördüğüm Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Selahattin Ünal'a, eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Gastroenteroloji Bilim Dalı Öğretim Üyelerine ve tez çalışmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Mehmet Cindoruk'a teşekkür ederim. Ayrıca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum uzman ve asistan arkadaşlarıma, bölümümüzde görevli tüm hemşire ve hastane personeline ve bana destek veren aileme teşekkür ederim.

Dr. Eyüp Ekici

İÇİNDEKİLER

Kabul ve onay

Teşekkür **I**

İçindekiler **II**

Kısaltmalar **IV**

Resim ve şekiller **V**

Tablolar **VI**

1.GİRİŞ **1**

2.GENEL BİLGİLER **3**

2.1 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı **3**

2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji **3**

2.1.2 Etyopatogenez **5**

2.1.3 Histopatoloji **10**

2.1.4 Klinik Özellikler ve Tanı **13**

2.1.5 Tedavi **15**

2.2. Hepatit C **17**

2.2.1 Tanım ve Epidemiyoloji **17**

2.2.2 Etyopatogenez **17**

2.2.3 Histopatoloji **19**

2.2.4 Klinik Özellikler ve Tanı **19**

2.2.5 Tedavi **20**

2.2.6. HCV ve steatoz **20**

2.2.7. HCV ve fibrozis	22
3.3. Hepatit B	23
2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji	23
2.3.2 HBV infeksiyonunda doğal seyir	24
2.3.3 Histopatoloji	27
2.3.4 Klinik özellikler ve tanı	28
2.3.5 Tedavi	30
2.3.6 Steatoz ve HBV	31
2.4 Adipositokinler	32
2.4.1 Adipositokinler ve Karaciğer	33
2.4.2 Visfatin	34
3.MATERYAL VE METODLAR	38
3.1. Demografik verilerin kaydedilmesi	38
3.2. Karaciğer Biyopsilerinin Değerlendirilmesi	41
3.3. İstatiksel Analizler	42
4.BULGULAR	43
5.TARTIŞMA	55
6.SONUÇ	66
7.KAYNAKLAR	68
8.ÖZET	82
9.SUMMARY	84
10.ÖZGEÇMİŞ	85

KISALTMALAR

ALT	:Alanin aminotransferaz
AST	:Aspartat aminotransferaz
FE	:Fibrotik Evre
HBV	:Hepatit B virus
HCV	:Hepatit C virus
HCC	:Hepatosellüler karsinom
HDL	:High density lipoprotein
KHB	:Kronik hepatit B
KHC	: Kronik hepatit C
KVH	:Kronik viral hepatitler
LDL	:Low density lipoprotein
NASH	:Nonalcoholic steatohepatitis
NAYKH	:Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NİA	:Nekroinflamatuvar aktivite
PBEF	: pre-B-cell-enhancing factor
TG	:Trigliserid
TGF- β	:Transforming growth faktör- β
VKİ	:Vücut kitle indeksi
VLDL	:Very low density lipoprotein

RESİMLER

Resim 1. Normal ve yağlı karaciğere sahip ratların karaciğeri

ŞEKİLLER

Şekil 1. NAYKH sendrom X'in bir manifestasyonudur.

Şekil 2. NAYKH/NASH gelişimine yol açan önemli olayların kompleks senaryosu.

Şekil 3. HCV enfeksiyonunda insülin rezistansına neden olan steatoz, fibrozis, HCC, apoptozisin fizyopatolojik yolları.

Şekil 4. Kronik hepatit B'de doğal seyir.

Şekil 5. Adiposiookinler ve karaciğer arasındaki ilişkiye dair hipotez.

Şekil 6. Kontrol ve hasta gruplarına göre serum visfatin düzeylerinin dağılımı.

Şekil 7. Hasta gruplarına göre hafif (derece 1) ve ağır (derece 2-3) steatozun dağılımı.

TABLÖLAR

Tablo 1. NAYKH Tipleri

Tablo 2. NASHH Lezyonlarının Derece ve Evrelendirilmesi.

Tablo 3. Randomize Kontrollü Çalışmalarda NASH tedavisinde Kullanılan ilaçlar.

Tablo 4. Gruplara Göre Olguların Demografik Özellikleri.

Tablo 5. Gruplara Göre Olguların Visfatin, İnsülin ve HOMA-IR Değerleri.

Tablo 6A ve 6B. Gruplar İçerisinde Demografik ve Klinik Özellikler İle Visfatin Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri .

Tablo 7. NASH, Hepatit B ve C Grupları İçerisinde Olguların Steatoz, Fibrozis, NIA ve FE Yönünden Dağılımı.

Tablo 8. KVVH'lerde NIA ve FE Düzeylerine Göre Visfatin Ölçümleri

Tablo 9. Gruplara Göre Olguların Biyokimyasal Parametrelere Ait Ölçümleri.

1.GİRİŞ

Kronik hepatit B, kronik hepatit C ve non alkolik yağlı karaciğer hastalığı toplumda sık görülen karaciğer hastalıklarındandır. Tüm dünyada 350-400 milyon kişi hepatit B, 200 milyon kişi de hepatit C ile enfektidir ve her yıl 500.000 ile 1 milyon kişi karaciğer hastalığından ölmektedir. Bu grup hastalar karaciğer sirozu ve karaciğer kanseri gibi komplikasyonlara neden olarak mortalitenin önemli nedenleri arasına girmektedir (1,2,3).

Son yıllarda obezite ve ilişkili patolojilerde adipoz dokunun rolü ile ilgili epidemiyolojik çalışmalarda dramatik bir artış izlenmiştir (4). Günümüzde non alkolik steatohepatit metabolik sendromun bir bulgusu olarak kabul edilmektedir (5). Hepatit C’de steatoz sık görülür ve hepatik fibrozisin derecesi ile ilişkilidir. Steatoz kronik hepatit C’li hastalarda hastalığın sürecini kötüleştirmekte ve progresyonunu hızlandırmaktadır. Kronik hepatit C’li hastalarda steatoz insülin rezistansı ve metabolik sendrom gibi metabolik risk faktörleriyle oluşur (6). Kronik hepatit B’li hastalarda ise az sayıda çalışma olmakla birlikte, steatoz oranı genel popülasyona benzer olarak kabul edilir (7).

Visfatin, multiple biyolojik fonksiyonları olan yapısal bir proteindir. Nikotinamidten NAD biyosentezinde rol alır (8). Subkutanöz yağ dokusundan ziyade visseral yağ dokusundan salgılanır ve insülin reseptörlerine bağlanarak insülin benzeri etki gösterirler ayrıca immünomodülatör etkileri de vardır (9). İskelet kasları, karaciğer, kemik iliği ve lenfositlerde de eksprese edilir. İlginç olarak, ekspresyonu TNF alfa, interlökin-6 ve lipopolisakkarid gibi insülin direncini arttıran sitokinler tarafından regüle edilir (10).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar başta non alkolik steatohepatit olmak üzere, hepatitlerde görülen yağlanmanın patogeneğinde obezite ve tip 2 diyabetin patogenezi olan hiperinsülinemi ve insülin direnci üzerinde yoğunlaşmıştır (11). Non alkolik yağlı karaciğer hastalığının patogeneğinde, adipositokinler arasındaki kompleks etkileşimin etkisi olduğu düşünülmektedir. Hipoadiponektinemi ve interlökin-8 non alkolik steatohepatitle ilişkili bulunmuştur. TNF alfa'nın yağlı karaciğer hastalığı ve steatohepatitle ilişkili fibrozis gelişiminde rolü olduğu bildirilmiştir. Visfatin ve interlökin-6'nın hepatosit hasarına karşı koruyucu rolü olabileceği öne sürülmüştür (12). Visfatinin kronik hepatitli hastalardaki rolü henüz bilinmemektedir. Bir çalışmada visfatinin non alkolik steatohepatitli hastalarda portal inflamasyonu tahmin etmede prediktif değeri olduğu bildirilmiştir (13). Visfatin ile kronik viral hepatitler arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma sayısı yok denecek kadar azdır (12,13).

Bu çalışmanın amacı visfatinin sağlıklı kontrol grubu, NAYKH ve KVH'lerdeki serum konsantrasyonlarını belirlemek, bu hasta gruplarında biyokimyasal ve morfolojik değişikliklerle olan ilişkisini değerlendirerek, inflamasyon ve fibrozisi tahmin etmede tanısal bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırmaktır.

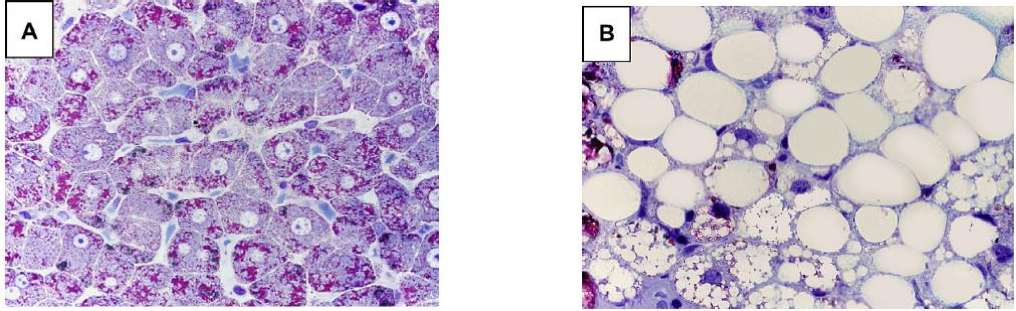
2.GENEL BİLGİLER

2.1. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), karaciğerde hasar oluşturacak miktarda alkol tüketimi olmaksızın, histolojik olarak makroveziküler hepatik steatoz ile karakterli geniş bir spekturumdur. 2 histolojik patterni vardır; hepatosteatoz ve steatohepatit. NAYKH, karaciğer ile ilişkili morbidite ve mortalite sebebi olarak giderek artan bir şekilde tanınmaktadır. 1980 yılında Mayo klinikten Ludwig ve arkadaşları alkol kullanmayan ancak karaciğer biyopsilerinde alkolik hepatite benzer histolojik bulguları mevcut olan hastalarda karaciğer hasarını tanımlayan “nonalkolik steatohepatit” terimini kullanmışlardır (14). Bu antiteyi tanımlamak için; pseudoalkolik karaciğer hastalığı, nonalkolik Laennec’s hastalığı ve steatonekroz gibi farklı terimler kullanılmıştır. 1986 yılında hastalığın geniş bir patolojik spektruma sahip olduğunun görülmesi ve NASH (nonalkolik steatohepatit) tanısının bazı özel histopatolojik kriterleri gerektirmesi nedeniyle karaciğer yağlanması ile seyreden birçok tablo bu tanımın kapsamı dışında kalmış ve isimlendirmeden doğan önemli karışıklıkların yaşanmasına neden olmuştur (15). NAYKH’nın tanımlandığı spektrum, basit benign yağlı karaciğerden, yağlı değişikliklerle birlikte lobüler inflamasyon, hepatoselüler hasar, Mallory cisimcikleri, ilerleyici fibrozis ile karakterize NASH’e kadar uzanmaktadır. ABD’de NAYKH erişkin nüfusun %20’sinde görülürken, steatohepatit %2-3’ünde görülür (16).

Karaciğer yağlanması hangi sebeple olursa olsun lipidlerin karaciğer ağırlığının %5'inden fazlasını oluşturması veya histopatolojik incelemede hepatositlerin %5'ten fazla yağ vakuölü içermesi olarak tanımlanır (17). Resim 1A'de standart diyetle beslenen ratların normal karaciğeri, resim 1B'de steatotik karaciğer görülmektedir. NASH dünya genelinde sıklığı giderek artan, patogenezinde yaşam tarzı ve genetik faktörlerin önemli rol oynadığı karmaşık bir metabolik durum olan NAYKH'nın en ciddi formudur. Kronik karaciğer hastalığı ve siroza ilerleyebilmesinin yanı sıra obezite, diyabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve hiperlipidemi kapsayan metabolik ve insülin rezistans sendromu ile kardiyovasküler hastalıklarla da çok sıkı birliktelik göstermesi bu hastalığın önemini giderek arttırmaktadır.



Resim 1:A;Standart diyetle beslenen ratların normal karaciğeri. Resim B;Steatotik karaciğer. Hepatositlerin %75'den fazlasında masif makroveziküler ve mikroveziküler yağ infiltrasyonu görülmektedir. Nekroz, inflamasyon ve fibrozis yoktur. (33)

Obezite ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) NASH ile açıkça ilişkilidir. Yağlı karaciğer prevalansı kilo alımıyla artar. Yağlı karaciğerin normal kilolu kişilerdeki

prevalansı %10-%15 iken obezlerde %70-80'lere kadar bildirilmiştir. Steatohepatit ise obez olmayanlarda yaklaşık %3 iken, morbid obezlerde bu oran %15-20'lere kadar çıkmaktadır. Yağlı karaciğer ve NASH tüm yaş gruplarında görülebilir. En yüksek prevalansı 40-49 yaşlarında görülür. Önceleri kadınlarda daha sık görülürken son zamanlarda K/E oranı eşitlenmiştir. NAYKH'nın obezite, hiperinsülinemi, periferik insülin direnci, diyabet, hipertrigliseridemi ve hipertansiyon ile karakterli metabolik sendromun hepatik komponenti olduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır (5). Tüm bu bulgular da göstermektedir ki, NAYKH ağır bir ekonomik yük getiren tehlikeli bir toplum sağlığı sorunudur.



Şekil 1. NAYKH sendrom X'in bir manifestasyonudur (5).

2.1.2. Etyopatogenez

NASH'in fizyopatolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış ise de, günümüzde çift vuruş teorisi en çok kabul gören hipotezdir. Bu teoriye göre ilk vuruşda insülin direnci gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak karaciğerde yağ depolanması artmakta ve sağlıklı karaciğer steatotik hale gelmektedir. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi periferik dokularda lipolize , karaciğere serbest yağ

asidi akışına ve karaciğerde endojen yağ asidi sentezine neden olmaktadır. Artmış serbest yağ asitleri de insülin reseptör substratını downregüle ederek insülin direncine katkıda bulunur. Karaciğerde ise insülin serbest yağ asidi sentezini arttırmanın yanı sıra VLDL partiküllerinin parçalanması yoluyla da trigliserid depolanmasını arttırır ve sonuçta steatoz oluşur. Bu yağlı değişim organın ikinci vuruşa karşı duyarlılığını arttırmaktadır. Ardından oksidatif stres ve adipositokinler aracılığı ile hepatosit hasarı, inflamasyon ve sonuçta fibrozis gelişimi ile karakterize ikinci vuruş gerçekleşmektedir (18). Obez hastalarda yapılan çalışmalarda hızlı kilo kayıpları gibi lipolizi artıran durumlarda da NASH riskinin arttığı gösterilmiştir (19).

Artmış serbest yağ asitleri pek çok şekilde hepatositlere toksik olabilirler. Artmış serbest yağ asitleri lizozomların zarlarının parçalanmasına ve TNF- α 'nın uyarılmasına neden olur. Ayrıca stokrom P450 enzimleri uyarılarak serbest oksijen radikallerinin üretilmesini arttırırlar. Serbest yağ asitleri peroxisomal proliferatör-activated reseptör-alfa (PPAR- α)'nın uyarılmasına neden olur. PPAR- α serbest yağ asidi oksidasyonunu arttırırken oksidatif stresi de arttırır. Bununla birlikte PPAR- α 'nın karsinogeneze zemin hazırladığı da bilinmektedir. Yağlı karaciğerde mitokondrilerde ATP sentezinin bozulmuş olduğu da öne sürülmektedir (20). Mitokondriler reaktif oksijen radikallerinin esas hücrel kaynaklarıdır ve lipid peroksidasyonu, sitokin uyarılması ve Fas ligandının uyarılması yoluyla steatohepatit ve fibrozisi tetikleyebilirler (20). Yağlı karaciğerdeki insülin direnci de adipositokinlerin katkısıyla da arttırılabilir.

Obezite, tip 2 diyabet, steatoz arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. İnsülin direnci yağlı karaciğer gelişiminde en sık görülen risk faktörü olarak görünmektedir. Hatta bazı araştırmacılar yağlı karaciğer varlığının insülin direncinin çok erken bir göstergesi olduğunu öne sürmektedirler. Diyabet, hiperglisemi ve glukoz intöleransı yağlı karaciğerde sık görülür. Aslında normal glukoz töleransı olan zayıf yağlı karaciğer hastalarında dahi insülin direnci ve hiperinsülinemi görülür. Karaciğer insülin direnci olan hastalarda sıklıkla fark edilmeyen bir hasar yeridir. Bu tabloda kronik karaciğer hasarı genellikle sessiz olarak ilerler. Kriptojenik siroz nedeniyle takip edilen hastalarda obezite ve diyabet daha sık bulunmuş ve bu da hastaların önemli bir kısmında altta yatan etyolojinin NASH olabileceğini düşündürmüştür (21).

Hiperlipidemi de NAYKH'da sık görülür. Bu hastalarda en sık görülen lipid bozukluğu hipertrigliseridemidir. Pek çok yağlı karaciğer hastasında obezite, tip 2 diyabet ve hiperlipidemi gibi risk faktörleri görülmekle birlikte, bir grup hastada da bu risk faktörlerinin hiçbiri görülmeyebilir. Ancak genel olarak metabolik sendromun bileşenlerinin sayısı arttıkça yağlı karaciğer görülme riski ve ciddiyeti de artar. VKİ ile yağlanma derecesi arasında bağlantı olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Ancak yağ miktarının dağılımı, toplam yağ miktarından daha önemli gibi görünmektedir. Bel-kalça oranının steatoz derecesi ile daha fazla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu da visseral yağlanmanın yağlı karaciğer gelişim riski için tahmin ettirici faktör olduğunu düşündürmektedir. İleri yağlı karaciğerde fibrozis sık görülen bir bulgudur. Fibrozis disse aralığındaki subendotelyal stellat hücrelerin uyarılmasıyla meydana gelir. Stellat hücrelerde fibrojenik süreci uyaran

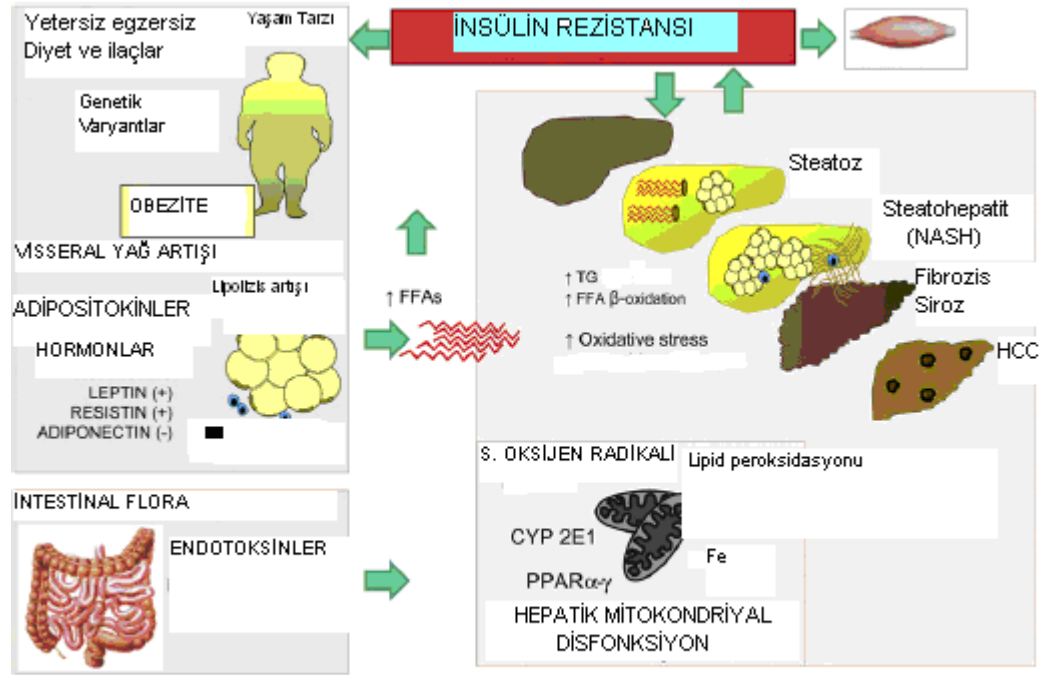
faktörler inflammatuar sitokinler, anjiotensin, oksidatif strestir. Yağlı karaciğerde lipid peroksidasyon ürünleri karaciğerden transforming growth faktör- β (TGF- β) üretilmesine neden olur. TGF- β da stellat hücreleri uyarır (22). Bütün bu bilgilere rağmen bu patofizyolojik mekanizmalar arasındaki kompleks ilişkiler henüz net olarak ortaya konamamıştır. Ancak, 50 yaşın üzerinde olmak, obezite, diyabet, insülin direnci, hipertansiyon veya biyopside ciddi steatoz ya da nekroinflammatuar aktivitenin ilerlemiş olması ilerlemiş yağlı karaciğer ile ilişkili olarak görünmektedir.

Karaciğer yağlanması insülin direncinin anahtar rol oynadığı metabolik sendromun bir özelliğidir (23). Yapılan çalışmalarda NAYKH'nın NASH'e ve fibrozise ilerlemesinde steatozun önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir (24). Ayrıca yağlanmanın şiddeti ile hepatik stellat hücre aktivasyonu korelasyon göstermektedir ki bu hücreler ekstraselüler matriks protein sentezinde en önemli hücrelerdir (25). Karaciğer parankimal hücrelerine karaciğerin metabolize edeceğinden fazla serbest yağ asidi gelmekte, mitokondriyal serbest yağ asidi sentezi artmakta veya apolipoproteinlerin ve/veya trigliseridlerin sentez veya sekresyonundaki bozukluklar ortaya çıkmaktadır (26).

Alkolik karaciğer hastalığı ve NASH histolojilerindeki benzerlik her iki hastalığın patogenezinde de ortak hasar mekanizmalarının söz konusu olabileceğini düşündürmüştür. Alkolik karaciğer hastalığında oksidatif strese bağlı lipid peroksidasyonu ve sitokin aracılı hasar hastalığın patogenezinde önemli olduğu düşünülen iki mekanizmadır ve her iki mekanizmanın NASH'te gözlenen

karaciğer hasarında da aynı olduğuna yönelik görüşler giderek güçlenmektedir (27).

İnflamatuvar sitokinlerin NAYKH'nın patogenezinde önemli role sahip olduklarına dair kanıtlar vardır (28). Sistemik ve hepatik insülin rezistansına neden olabilirler (29). Aynı zamanda karaciğer hücre hasarına ve apoptoziye neden olabilirler (30). Şekil 2'de bu olaylar şematize edilmiştir.



Şekil 2. NAYKH/NASH gelişimine yol açan önemli olayların kompleks senaryosu (33).

2.1.3. Histopatoloji.

NAYKH demek için temel histolojik bulgu, çekirdeği hücre kenarına yer değiştirmiş hepatositlerdeki makroveziküler yağlanmadır. NAYKH histolojik bulguları, saf steatozisten alkolik hepatite benzer tabloya kadar değişir. Bu gruplar içinde yağlanma ve inflamasyona ek olarak balonlaşma dejenerasyonu ve/veya fibrozis içerenlerin siroz progresyon gösterdikleri saptanmıştır (5).

Tablo 1. NAYKH Tipleri

Tip 1	Saf steatoz
Tip 2	Steatoz + İnflamasyon
Tip 3*	Steatoz + Balonlaşma dejenerasyonu
Tip 4*	steatoz + Fibrozis ve/veya Mallory cisimcikleri

*Sadece tip 3 ve tip 4 siroza progresyon gösterir (31).

Sonuç olarak NASH histolojik bulguları, Brunt'un ortaya koyduğu gibi tanı için mutlaka gerekli olanlar, genellikle görülen ama tanı için şart olmayanlar ve bazen görülebilen ancak tanı için şart olmayanlar şeklinde sınıflandırılabilir.

Mutlaka gerekli olanlar; steatoz, lökositlerin eşlik ettiği mikst-hafif lobüler inflamasyon, zon 3'de belirgin balonlaşma dejenerasyonu

Genellikle görülen ama tanı için şart olmayanlar; zon 3'de belirgin fibrozis, zon 1de glikojenize nükleuslar, küçük çaplı lobüler lipogranülomlar ve yağ kistleri, seyrek asidofilik cisimcikler.

Bazen görülebilen ancak tanı için şart olmayanlar; zon 3 hepatositlerde Mallory cisim benzeri yapılar, zon 1 hepatositlerde hafif demir birikimi, megamitokondri (31,32).

Steatohepatitin orijinal tanımlamasında ise, steatoza ek olarak mallory cisimcikleri, balonlaşma dejenarasyonu, nötrofil hakimiyetinin olduğu lobuler inflamasyon ve Rappaport zon III perisünizoidal fibrozis bulunur. Günümüzde bu özelliklerin hepsinin bulunması gerekli değildir. Belki de bu histolojik patternlerin steatohepatitin farklı evrelerini ve farklı klinikopatolojik durumları yansıtabileceği düşünülmektedir (5).

NASH için evrensel bir histolojik evreleme ve dereceleme sistemi yoktur. Histolojik derecesi steatohepatik lezyon aktivitesini, evresi ise fibrozisi gösterir (Tablo 2).

Tablo 2. NASH lezyonlarının derece ve evrelendirilmesi (31).

❖ **A-STEATOZ İÇİN DERECE**

- Derece 0: Yağlanma yok
- Derece 1: Hepatositlerin %33'den daha azı etkilenmiş
- Derece 2: Hepatositlerin %33-66'sı etkilenmiş
- Derece 3: Hepatositlerin %66'dan fazlası etkilenmiş

❖ **B-NEKROİNFLAMATUAR AKTİVİTE İÇİN SINIFLAMA**

Derece 1, HAFİF:

- Steatoz: Lobülün %66'sı etkilenmiş, makroveziküler
- Balonlaşma: Zon 3 hepatositte sıklıkla görülür
- Lobüler inflamasyon: Yer yer veya hafif akut inflamasyon ve nadiren kronik inflaamsyon
- Portal İnflamasyon: Yok veya hafif

Derece 2, ORTA:

- Steatoz: Değişik derecelerde mikst makroveziküler ve mikroveziküler
- Balonlaşma: Aşıkır zon 3 hepatositte
- Lobüler inflamasyon: Hepatositlerde PML infiltrasyonu olur. Periselüler fibrozis ve hafif kronik inflamasyon görülebilir.
- Portal İnflamasyon: Hafif veya orta

Derece 3, Şiddetli

- Steatoz: Tipik olarak lobülün %66'dan (panaciner) fazlası etkilenmiş ve mikst staeatoz
- Balonlaşma: Belirgin, Zon 3 hepatositte
- Lobüler inflamasyon: Yer yer akut veya kronik inflamasyon; perisinüzoidal fibrozis ve balonlaşmanın olduğu zon 3 de PML infiltrasyonu yoğunlaşmıştır.
- Portal İnflamasyon: Hafif veya orta

❖ **C-FİBROZİS EVRESİ:**

- Evre 0: Fibrozis yok
 - Evre 1: Fokal veya yaygın, zon 3 perivenüler, perisinüzoidal veya periselüler fibrozis
 - Evre 2: Yukarıdaki gibi, ilave olarak fokal veya yaygın periportal fibrozis
 - Evre 3: Fokal veya yaygın köprüleşme fibrozisi
 - Evre 4: Siroz
-

3.1.4. Klinik özellikler ve tanı

NASH'li hastaların büyük çoğunluğu asemptomatik olmasına rağmen, hastalar yorgunluk, halsizlik, hazımsızlık gibi müphem şikayetlerle hekime başvurular. En sık da rutin saptanan aminotransfereaz yüksekliği ile gelirler. Hepatomegali sık rastlanan bir bulgudur. Hastaların %90'ında AST ve ALT yükselmiştir. AST/ALT genellikle 1'in altındadır ve bu oran alkolik hepatitdekinden daha düşüktür. Alkalen fosfataz daha az yükselir ve hiperbilüribinemi sık değildir (34). Normal aminotransfereaz düzeyleri ilerlemiş histolojik bulguları ekarte ettirmez. Yükselmiş glukoz konsantrasyonu ve yüksek lipid profili NAYKH'da sık karşılaşılan bir durum olup hastaların %25-75'inde bildirilmiştir (35). NAYKH'lı hastaların küçük bir yüzdesinde düşük titrede antinükleer antikor pozitifliği tespit edilebilir (14). NAYKH'da %60'lara varan oranlarda serum ve karaciğer demir seviyeleri yüksek olarak saptanabilir. Ancak hiperferritineminin demir yüklenmesinden çok, hepatosit hasarı ve karaciğer inflamasyonunun derecesini yansıttığı düşünülmektedir (36).

Karaciğerde yağ varlığını gösteren çeşitli radyolojik metodlar olmasına rağmen, basit hepatik steatoz ile agresif seyreden NASH'i birbirinden ayıran bir görüntüleme metodu yoktur. Ultrasonografide diffüz yağ infiltrasyonundan dolayı parlak karaciğer veya hiperekoik doku şeklinde görülürler. CT ve MR ile steatoz tanınabilir, fakat fibrozis ve inflamasyonu tanımda yetersizdir. MR spektroskopisi kantitatif bir yöntem olduğundan dolayı CT ve MR'a üstündür (34).

Primer NAYKH tanısı koyabilmek için karaciğer yağlanması sebepleri olabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi gereklidir. Hepatit C, NAYKH'na

benzer histolojik değişikliklere neden olduğundan önce mutlaka serolojik testlerle viral hepatitler ekarte edilmelidir (37). Öyküde alkol hikayesi sorgulanmalıdır. Alkol kullanımında genel görüş kesin olmamakla birlikte 20 gr/gün altında alkol kullanımı ile alkolik karaciğer hastalığı gelişmeyeceği yönündedir (5).

Karaciğer biyopsisi NAYKH tanısında altın standarttır. Biyopsi, yağlı karaciğer ile steatohepatit ayırımına, hepatik fibrozisin evrelemesine, hastalığın şiddeti ve prognozun belirlenmesine yardımcı olur. Ancak invaziv bir girişim olması, pahalılığı ve NASH'in spesifik bir tedavisinin olmaması kullanılabilirliğini sınırlamıştır. Hafif inflamasyon ve orta düzeyde serum transaminaz yükselmesi tanısız olarak anlamlı olmadığı gibi düşük prognostik ve klinik öneme sahiptir. 369 hastalık bir çalışmada karaciğer hastalığının progresyonunu belgelemede önemli bir belirteç olan fibroze bakılmış ve 45 yaş altındaki NASH'li hastaların sadece %4'ünde bulunurken, yaşlı hastalarda anlamlı olarak daha yaygın olduğu tespit edilmiştir. Normal kilolu (VKİ<25) ve 45 yaş altı hastalarda hemen hemen hiç gözlenmemiştir. Bu bulgular ışığında 40 yaş altı hastaların biyopsilerinin NASH tanısıyla ilgili bilgi vermesinin olası olmadığı sonucuna varılmıştır. Karaciğer biyopsileri bu nedenle esas olarak 40-45 yaş üstü hastalarda evrelemede ve tedavinin düzenlenmesinde faydalıdır (38).

Kronik portal inflamasyonun varlığı progressif hastalığın bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Ancak örneklemedeki değişkenlikler NASH evrelemesinde karaciğer biyopsisini sınırlamıştır. Bir çalışmada 45 yaş üstü, obezite, diyabet karaciğer fibrozisinin bağımsız prediktörleri olarak bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise fibrozisin bağımsız prediktörleri; ≥ 50 yaş, VKİ ≥ 28

kg/m², trigliserid ≥ 1.7 mmol/L ve ALT ≥ 2 x(normalin üst sınırı) olarak bulunmuştur. 733 hastanın alındığı çok değişkenli bir modelde yaş, VKİ, trombosit sayısı, albumin ve AST/ALT oranı ileri fibrozisi tanımda ayırt ettirici faktörler olarak bulunmuştur (34).

Özellikle kronik karaciğer hastalığının periferik bulguları, splenomegali, sitopeni, anormal demir çalışmaları, diyabet, >45 yaş ve obezite varsa karaciğer biyopsisi yapılmalıdır (34).

2.1.5. Tedavi.

NASH'in patogenezinde hala tam olarak aydınlatılamamış noktalar bulunmaktadır. NASH bazı hastalarda benign seyredip steatoz yıllarca stabil kalırken, bazı hastalarda ise son dönem karaciğer hastalığına ilerleyerek portal hipertansiyon ve karaciğer sirozu ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle tedavinin amacı, hastalığın ilerleyişini durdurmak ve mümkünse siroz gelişimini engellemektir. Henüz kabul edilmiş etkin bir tedavi protokolü olmamakla birlikte uygulanan ampirik tedavi yöntemleri hastalığın patogenezinin sorumlu oksidatif stres, diyabet, obezite, hiperlipidemi gibi NASH ile ilişkili durumları hedef almakta veya hepatotoksik ajanlardan kaçınma gibi yöntemlerle sınırlı kalmaktadır. Tablo 3'de NASH tedavisinde klinik çalışmalarda kullanılan ilaçlar gösterilmiştir (33).

Tablo 3. Randomize kontrollü çalışmalarda NASH tedavisinde kullanılan ilaçlar

Kilo kaybı

- Kalori kısıtlaması
- Egzersiz
- Egzersiz ve diyet
- Egzersiz, diyet ve ilaçlar

Farmakolojik tedavi

- İnsülin hassasiyetini arttıranlar
- Lipid düşürücüler; Fibrat, statin, probukol, vs.
- Hidrofilik safra asit tuzları; UDCA
- Antioksidantlar; Vit E, vit C, N-asetil sistein
- Anti TNF- α ajanlar; Pentoksifilin
- Antihipertansif ilaçlar; Sartanlar
- Endokanabinoid reseptör antagonistleri; Rimonobant
- L-Karnitin

Kilo verme ve fizik aktivitenin artırılması NASH'li hastaların yaşam kalitesi, karaciğer enzimleri, histoloji üzerinde belirgin düzelme sağlamaktadır. Hızlı kilo verme karaciğer hastalığında kötüleşmeye neden olduğundan, kilo verme kontrollü ve kademeli bir şekilde olmalıdır. Erişkinlerde kilo verme haftada 1.6 kg'ı geçmemelidir (34). NASH'li hastalarda vitamin E kullanımının bazı çalışmalarda karaciğer histolojisini düzelttiği gösterilmiş ise de henüz rutin kullanımda önerilmemektedir (34).

2.2 Hepatit C

2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

HCV genomu 9.6 kb'lık tek sarmallı RNA molekülüdür. Flaviviridea ailesine mensup olan küçük zarflı bir virüstür. 6 majör HCV genotipi ve 50'den fazla subtipi tanımlanmıştır (39). HCV, enfekte ettiği insanların yaklaşık %70-80'inde kronik hastalığa neden olur. HCV ile enfekte olan kişide 10-50 yıl gibi bir süre sonunda karaciğer sirozunun gelişebileceğini hastalığın doğal seyri ile ilgili çalışmalar göstermektedir. Bu süreyi belirleyen faktörlerin başında HCV ile enfekte olduğu sıradaki yaşı gelmektedir (40). Kronik Hepatit C (KHC), Hepatit C virüsü'ne karşı gelişen, asemptomatik kronik enfeksiyondan siroz ve hepatoselüler karsinomaya kadar farklı tablolarla karşımıza çıkan bir hastalıktır. İlk defa 1980'lerin sonuna doğru tanımlanmıştır. Siroz ve hepatoselüler karsinom gibi komplikasyonların yanında çeşitli karaciğer dışı (glomerülo nefritler, kriyoglobulinemi vs.) patolojilere de neden olabilmektedir (41). Ülkemizde anti-HCV pozitifliği %1 civarındadır. Tüm dünyada kronik hepatit, siroz, hepatoselüler karsinom gibi karaciğer hastalıklarına bağlı ölümlerin %35-75'inden HCV sorumludur (42). Ülkemizde kronik karaciğer hastalıklarının ise %25'inden HCV sorumludur (43).

2.2.2. Etyopatogenez

HCV esas olarak kan yoluyla bulaşan bir hastalıktır. Bunun yanı sıra cinsel yolla ve daha az olarak da vertikal geçiş yolu bilinmektedir. HCV'ye ilk maruz kalındıktan sonra 1 ila 3 hafta içinde HCV-RNA kanda saptanabilir. Anti-HCV

yanıtı ise 15 gün ile 3 ay içinde görülür. Periferik kanda ve dendritik hücrelerde HCV replikasyonu olabildiği gösterilmiş olmakla birlikte karaciğer viral replikasyonun olduğu ana yer olarak görülmektedir (44). Hepatosit yüzeyine virusun bağlanmasından sonra sitoplazma içine giren HCV kılıfından ayrılır ve viral RNA serbest kalır. Sitoplazmada viral proteinlerin sentezinden sonra HCV tekrar kana geçer veya komşu hepatositlere bağlanır. Bu hastalığın önemi HBV'nin tersine kronikleşme oranının yüksek olmasıdır. Karaciğer hasarı immün yanıt aracılığıyla olmaktadır. Her ne kadar HCV enfeksiyonu sonrası viral temizlenme için önemli olsa da immün yanıt aynı zamanda hepatosit yıkımı ve fibrozise yol açar ve virusun tamamen ortadan kaldırılması için yeterli olmaz. HCV'nin doğal seyri kişiden kişiye farklılıklar gösterir. Bazı hastalarda 15 yıl içinde siroz gelişirken, bazılarında bu süreç 30 yıla kadar uzar, bazılarında ise hiçbir zaman bu safhaya ilerleme olmaz. Ayrıca gözlenen başka bir bulgu da erkeklerde fibrozis gelişiminin kadınlara göre daha hızlı olduğudur. (39). Ancak genel olarak epidemiyolojik çalışmalardan çıkan sonuç kronik HCV enfeksiyonu olan hastaların %15-20'sinde siroz geliştiğidir (45).

Viral faktörler hem direkt viral proteinlere bağlı hücre hasarıyla, hem de neden oldukları immün yanıtla karaciğer hasarına neden olurlar. Bağışıklık sistemi baskılanmış transplant hastalarında karaciğerde minimal bir inflamatuvar yanıt görülmesine karşın yüksek HCV RNA seviyeleri ile ciddi karaciğer disfonksiyonu görülmesi HCV'nin direkt sitopatik etkisi olduğunu düşündürmektedir. HCV enfeksiyonunda esas olarak hücresel immün yanıt

uyarılır. Antikor aracılı immun yanıtın karaciğer hasarının patogenezindeki rolü henüz açığa kavuşmamıştır (46).

2.2.3. Histopatoloji

Kronik HCV enfeksiyonlu hastaların karaciğer histolojisi bulguları minimal periportal lenfositik infiltrasyondan, köprüleşme fibrozisi ve hepatosit nekrozuyla seyreden aktif hepatite ve siroza kadar olan geniş bir dağılım gösterir. HCV'ye bağlı hepatitte nekroinflamasyon ve fibrozis gibi genel hepatit bulguları görülmekle beraber bazı patolojik değişiklikler daha sık görülür. Bunlar; sinüzoidlerde daha sık lenfositoz, mallory cisimcikleri bulunması, hafif derecede makro ve mikroveziküler steatozun eşlik etmesi, portal alanlarda lenfositik infiltrasyondur (47).

2.2.4. Klinik Özellikler ve Tanı

HCV enfeksiyonu sessiz enfeksiyondan siroz ve hepatoselüler karsinomaya kadar uzanan farklı kliniklerle kendini gösterebilir. Hastaların çoğu rutin biyokimya testleri sırasında tesadüfen saptanan transaminaz yüksekliklerinin araştırılması sırasında tanı alır. Ayrıca membranoproliferatif glomerulonefrit veya kriyoglobulinemi, membranoproliferatif glomerulonefrit gibi hepatit C'nin ekstrahepatik manifeastasyonlarının araştırılması sırasında da saptanabilir.

HCV enfeksiyonu tanısı için serolojik (indirekt) ve virolojik (direkt) testler kullanılmaktadır. Virusa karşı gelişen anti HCV'yi saptayan serolojik testler sadece tanı açısından önemlidir ve tarama amacıyla kullanılırlar. HCV RNA ve kor antijenini kantifiye ve karakterize edebilen virolojik testler ise tanı koydurucu

özellikleri yanında, tedaviye başlama, kesme ve yanıtın değerlendirilmesinde oldukça etkilidirler (58).

2.2.5. Tedavi

Kronik HCV enfeksiyonu olan bütün adaylar tedavi için muhtemel aday olarak değerlendirilmelidir. Örneğin transaminaz düzeylerinin tedavi kararı vermede etkisi yoktur. Kronik HCV hastalarının %30'unda ALT seviyeleri devamlı olarak normal saptanır. Ancak ALT'si normal olan hastalara yapılan biyopsilerde %20'sinde köprüleşme fibrozisi veya siroz süreci olduğu saptanmıştır (45). Günümüzde kronik HCV enfeksiyonunun bilinen en etkili tedavisi pegile-interferon (Alfa 2a ve 2b) ile oral ribavarin kombinasyonudur.

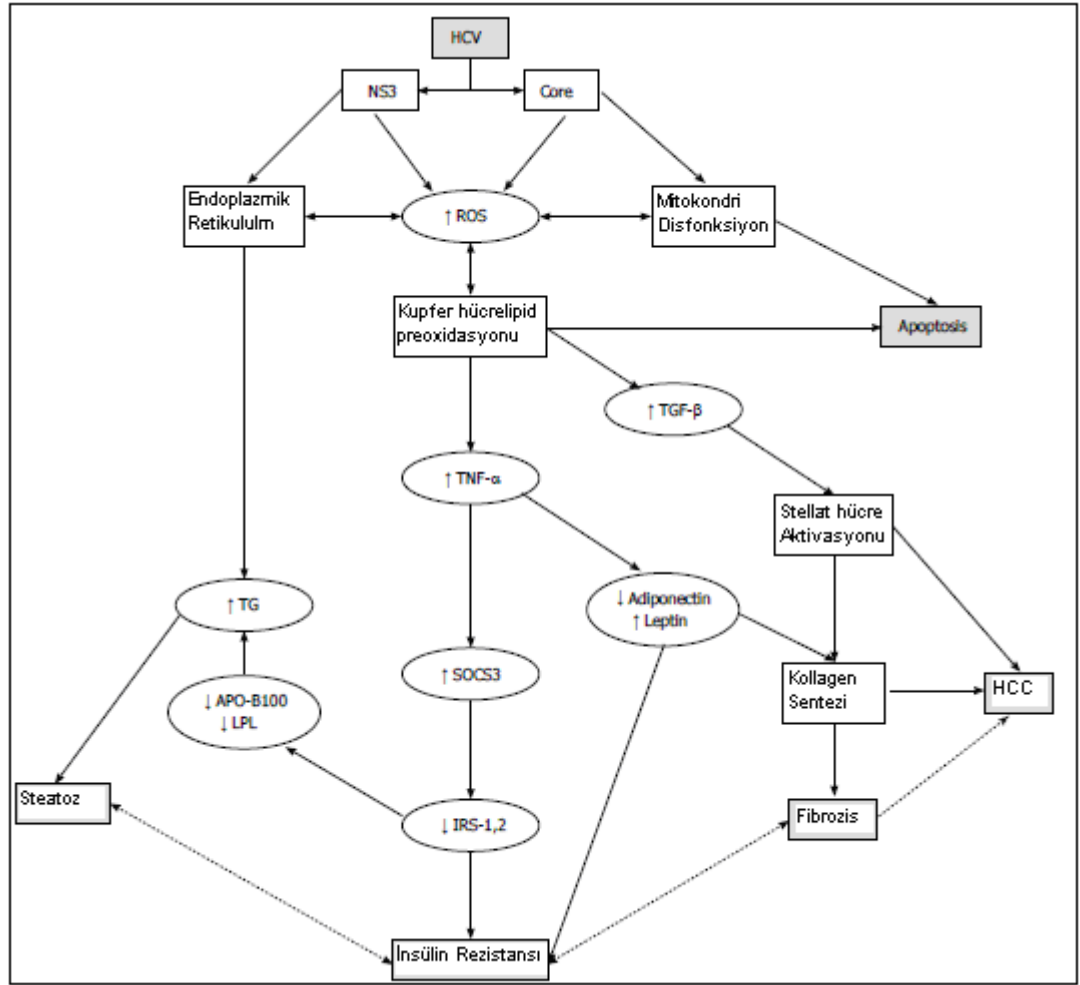
2.2.6. HCV ve steatoz

KHC'li hastaların karaciğer biyopsi örneklerinde hepatik steatoz %50'lere varan oranlarda saptanmıştır. Bu oran genel popülasyonda MR çalışmaları ile saptanandan dahi yüksektir ve bu bulguların HCV'nin gelişiminde direkt rolü olması muhtemeldir (7).

Kronik Hepatit C'de steatoz varlığının hem nekroinflamatuvar aktiviteyi hem de fibrozise ilerleme hızını arttırdığı saptanmıştır. HCV'de saptanan steatozun virüse veya konağa ait faktörlere bağlı olabileceği düşünülmektedir (48). Viral faktörlere bağlı steatoz araştırmalarında HCV'nin kor proteininin mikrozomal trigliserid transfer protein aktivitesini engelleyerek karaciğerin VLDL alım ve atılımını yönlendirdiği ileri sürülmüştür. (49). Viral yük ile steatozun şiddeti arasındaki ilişki konusunda çelişkili yayınlar vardır. Viral yük

arttıkça steatozun şiddetlenebileceği (50) gibi, bu ilişkinin saptanmadığı çalışmalar da vardır (48,49,51).

Konağa ait faktörler araştırıldığında da birbirinden farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. VKİ ile steatoz arasında ilişki saptandığı (50,51) gibi, VKİ ve steatoz arasındaki ilişkinin saptanmadığı ama, bel çevresi ölçümü ile belirlenen visseral obezite ile steatoz şiddeti arasında ilişkinin gösterildiği çalışmalar da vardır (48). Hasta yaşı arttıkça steatoz evresinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (50). Steatoz evresi ile fibrozis evresi arasında (48,51) ve histolojik aktivite indeksi arasında korelasyon saptanmıştır (48,50). HCV'ye bağlı kronik hepatitte insüline bağımlı olmayan diyabet diğer kronik hepatitlere oranla daha sıktır. Narita ve ark.'ına göre hem insülin direnci hem de beta hücre disfonksiyonu kronik HCV hastalarındaki glukoz intoleransından sorumludur (52). Bressler ve ark.'ına göre obezite, (VKİ>30) genotip ve siroz varlığından bağımsız olarak tedaviye yanıtızlık için risk faktörüdür (53). Başka bir çalışmaya göre de kilo verme (hem VKİ, hem de bel çevresi ölçümündeki gerileme) tek başına ve genotipten bağımsız olarak hem steatozu hem de fibrozisi geriletmektedir (54). Şekil 3'de HCV enfeksiyonunda insülin rezistansına neden olan steatoz, fibrozis, hepatosellüler karsinom apoptozisin fizyopatolojik yolakları görölmektedir (7).



Şekil 3. HCV enfeksiyonunda insülin rezistansına neden olan steatoz, fibrozis, HCC, apoptozisin fizyopatolojik yolları. NS3: Non strüktürel HCV proteini, Core: HCV proteini çekirdeği, ROS: Reaktif oksijen radikalleri, TG:trigliserid, LPL:Lipoprotein lipaz, SOCS3:Sitokin süpressör tip 3 sianyalı, IRS -12: İnsülin reseptör substrat tip 1 ve 2. (7)

2.2.7. HCV ve fibrozis

Kronik Hepatit C'nin siroza ilerlemesi onlarca yıl sürebilecek durmak bilmeyen bir süreçtir. Pek çok faktör fibrozis ilerleme hızını etkileyebilir. İyi bilinen faktörler, erkek cinsiyet, uzun süre ve yoğun (>50 g/gün) alkol kullanımı,

hastalık yaşı, yaş (>50), HIV ile koenfeksiyon, şişmanlıktır (55). Hasta yaşı arttıkça fibrozis evresinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (48,51).

Son zamanlarda karaciğer histopatolojisinde steatoz varlığının fibrozisin ilerlemesini hızlandığı üzerinde durulmaktadır (48). Özellikle fibrozis varlığında viral yük de yüksek ise (HCV RNA $\geq 3 \times 10^6$ eq/ml) fibrozis skoru ve histolojik aktivite indeksi daha yüksektir (55). Şişmanlarda fibrozis ilerleme hızını etkileyen faktörlerden en önemlisi insülin direncidir. Hickman ve ark.'ı VKİ yüksek olgularda insülin seviyesinin yüksek bulunmasını fibrozis ile ilişkilendirmişlerdir (56). Glukoz yüksekliğinin hastalık yaşından bağımsız olarak fibrozis skorunu arttırdığı saptanmıştır (57).

2.3 Kronik hepatit B

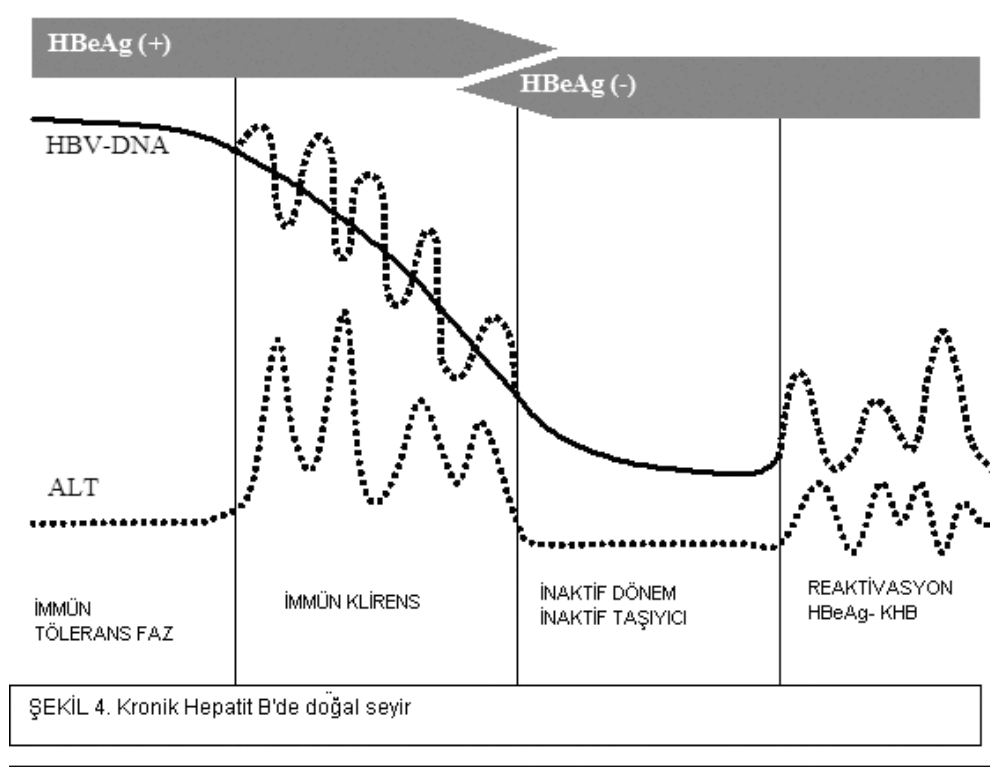
2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Dünyada yaklaşık 400-500 milyon HBV enfeksiyonlu kişi mevcuttur. HBV enfeksiyonu; akut hepatit, progressif kronik hepatit, karaciğer sirozu, HCC ve inaktif taşıyıcılık şeklinde görülebilmektedir. Her yıl HBV ile bağlantılı son dönem karaciğer hastalığı veya HCC nedeniyle yaklaşık 1 milyon insan ölmektedir. Dünyada karaciğer nakillerinin %5-10'unu HBV'ye bağlı karaciğer hastalığı oluşturmaktadır. HBV enfeksiyonu yüksek morbidite ve mortaliteye neden olması açısından halen ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (59).

Hepatit B virüsü 3200 nükleotid uzunluğunda, yuvarlak ve kısmen çift zincirli DNA genomuna sahip non sitopatik bir virüstür. Hepadna ailesinin üyesidir. İmmün aracılı doku hasarı ve hepatosit ölümüne neden olabilir. Türkiye’de HBsAg seroprevalansı ELISA yöntemi ile bölgeden bölgeye değişmek üzere %3.9-12.5 olarak belirlenmiştir. Buna göre yurdumuzda 4 milyon civarında taşıyıcı vardır (60). Bu virsün 4 ana bulşma şekli vardır. İnfekte kan veya vücut sıvıları ile temas (perkütan), cinsel temas, infekte anneden yenidoğana bulaşma (perinatal-vertikal) ve infekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal) (61).

2.3.2 HBV infeksiyonunda doğal seyir

Hepatit B hastalığının seyri ve prognozu hepatit B virüsü, hepatosit ve vücudun immün sistemi arasındaki karşılıklı dinamik ilişkiler sonucunda şekillenir (59). Diğer virüslerle koinfeksiyon, özellikle de HCV, HDV, HIV, alkol ve obezite gibi komorbid durumlar kadar host ve viral faktörler de HBV infeksiyonunun doğal seyrini etkileyebilir. Şekil 4’de kronik hepatit B’de doğal seyir izlenmektedir.



Kronik hepatit B (KHB), HBeAg pozitif yada HBeAg negatif olabilir. HBeAg pozitif KHB “wild tip” HBV olarak da isimlendirilir ve tipik olarak KHB infeksiyonunun erken fazını temsil eder. HBeAg-negatif KHB, genomun prekor ve/veya temel kor promotor bölgesindeki nükleotid yer değişimiyle oluşan HBV varyantlarının replikasyonundan dolayı oluşur ki, bu da KHB infeksiyonunun geç fazını temsil eder. KHB’de siroz ve HCC gelişimi gibi morbidite ve mortalite viral replikasyonun devamlılığı ile ilişkilidir (62).

HBV ile infekte hasta akut infeksiyonu takiben iyileşmemiş ise kronikleşmenin doğal seyirinde birkaç devre izlenir (62).

1.İmmüntolerant faz; Organizmanın HBV ile karşılaşmasına rağmen immün sistemin uyarılmadığı ve immün cevabın görülmediği dönemdir. HBV

erişkin dönemde alınmışsa bu faz ya hiç yoktur yada 1-4 ay gibi kısa bir dönemdir. Bu fazda HBeAg +, HBV DNA yüksek ($\text{HBV DNA} > 10^{6-8}$), ALT normal, histolojik aktivite indeksi ve fibrozis hafif veya sıfırdır. %2-%15 oranında “spontan HBeAg klirensi” ve bunu takiben “e”serokonversiyonu görülebilir. Bu vakalar prognozu en iyi vakalar gurubunu oluşturur.

2. İmmün klirens faz; Bu dönemde birden immün sistem aktive olur ve HBV ile infekte hepatositlere karşı reaksiyon başlar. Hepatositlerin ani lizisine bağlı olarak ALT yüksekliği şeklinde görülebilir ve dalgalanmalarla seyredebilir. Aynı şekilde HBV DNA’da da artma ve dalgalanmalar görülebilir. Karaciğerde histoloji aktivite indeksi orta veya şiddetli derecede aktivite gösterir. Bu fazda bazen asemptomatik, bazen küçük bir grupta akut karaciğer yetmezliği ortaya çıkabilir. Bu fazdaki hastaların %70-80’i e serokonversiyonu ve e antikor gelişimi ile inaktif taşıyıcılık dönemine geçebilir ya da kötü gidişli seyir gösteren HBeAg pozitif KHB dönemine geçebilir.

3. İnaktif taşıyıcılık fazı; HBeAg -, antiHBe+, ALT normal, HBV DNA düşük ($<10^5$) olmasıdır. Bu hastaların %67-80’inde e serokonversiyonu ile beraber inaktif taşıyıcılık devam eder. Aktivitenin şiddetli olduğu küçük bir grupta siroz veya HCC gelişebilir. Ayrıca özellikle ileri yaştaki hastalarda yılda %1-3 oranında spontan HBsAg kaybı ve antiHBs pozitifliği olabilir.

4.Reaktivasyon fazı; Bir kısım inaktif taşıyıcıda bir süre sonra HBeAg-negatif ve anti HBe pozitif olmasına rağmen ALT ve HBV DNA $> 10^{4-5}$ dalgalı veya devamlı yükselebilir ve reaktivasyon görülebilir. Bu vakalar HBeAg-negatif KHB olarak ortaya çıkar, spontan veya immünsupressif tedavi sonucu olabilir.

HBeAg-negatif KHB şiddetli karaciğer hastalığı daha düşük oranda spontan remisyon ve antiviral tedaviye daha düşük yanıt ile karakterizedir.

5.HBsAg Negatif faz; Nadiren HBsAg kaybından sonraki dönemde serumda düşük düzeylerde HBV DNA ($<10^3$) ve karaciğer dokusunda HBV DNA pozitifliği kalabilir. Bu vakalarda okult HBV enfeksiyonu görülebilir. Bu durum özellikle immün supressif tedavi alanlarda önem kazanmaktadır (59).

2.3.3 Histopatoloji

KHB tanısı serolojik yöntemler yanında karaciğer biyopsisi ile konur. Histolojik olarak KHB iltihabi hücre infiltrasyonu, hepatosit ölümü ve atrofi, rejenarasyon ve fibrozisin bir kombinasyonudur (64). Kronik viral hepatitlere bağlı ortaya çıkan inflamasyon, fibrozis ve hepatoselüler değişiklikler en iyi iğne biyopsisinin histopatolojik incelemesi ile belirlenebilmektedir. Etyolojide rol alan faktörlerin belirlenemediği dönemlerde tüm kronik hepatitler yalnız morfolojik özelliklerine göre sınıflandırılmıştır. Bu sınıflamaya göre kronik hepatitler, kronik lobüler hepatit, kronik persistan hepatit, kronik aktif hepatit olarak sınıflandırılmıştır (65,66).

İlk defa 1981 yılında Knodell ve ark. kronik hepatitlerde histolojik aktiviteyi belirlemek için bir skorlama sistemi oluşturdular ve bu skorlama sistemi günümüzde de kullanılmaktadır. Scheuer, İshak ve Metavir kullanılan diğer sınıflamalardır.

Kronik Viral hepatitlerde görülen temel lezyonlar;

1.Portal inflamasyon; Portal alanların tümü veya bazıları etkilenebilir. Akut hepatit olgularına göre daha yoğun mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu

bulunmaktadır. Çoğunluğu CD4+ T helper lenfositler oluşturmaktadır, arada plazma hücreleri mevcuttur (67).

2.İnterfaz hepatiti;Portal iltihap ile birliktedir ve portal mesafelerin bağ dokusu sınırındadır. Parankim ile portal alana ait bağ doku sınırında tek tek veya gurup halindeki hepatositlerin kronik, ilerleyici hasarı ve beraberinde lenfositik iltihabi infiltrasyon olarak tanımlanabilir. İnterfaz hepatiti sonucunda hepatositlerde şişme, büzüşme veya sitoplazmik parçalanmayla ortaya çıkan bütünlük kaybı (apoptozis) gibi gelişmelerin söz konusu olduğu dejeneratif değişiklikler gösterir (68). İnterfaz hepatiti hafif, orta, şiddetli olabilir. Çoğunluğu CD8+ supressör T lenfositler oluşturmaktadır (67).

3.Lobüler hepatit ve konfluent nekroz; Çok sayıda farklı alanda, özellikle santral vene yakın yerleşim gösteren ve fokal nekrozlardan daha çok sayıda hepatositi etkileyen nekrozdur. Konfluent nekrozlar portal ve santral yapılar arasında birleşmeler yaparak vasküler yapıları bağlayan köprüleşme (bridging) nekrozları geliştirir (66).

4.Fibrozis; Kronik hepatit olgularında skar veya bağ dokusu artışı öncelikle portal stromanın artışı ile meydana gelmektedir. Bunun yanı sıra perivenüler ve periselüler bağ doku artışı da olabilmektedir. Bu skar dokusu santral ven ile komşu portal alan arasında veya bir başka santral vene doğru uzanarak devamlı kalabilir (65).

2.3.4 Klinik özellikler ve tanı

Akut enfeksiyon sonrası 6 aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği KHB'nin göstergesidir. Bu durumda viral replikasyon karaciğerde devam eder ve hem

karaciğer hem de kanda titresi değişmekle birlikte viremi devam eder. Hastaların çoğu asemptomatiktir. Birçok hastanın ileri evre kronik karaciğer hastası veya HCC olarak teşhis edilmesi hastalığın sinsi ve ilerleyici yapısından kaynaklanır (58).

KHB'li hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir ve hastalar genellikle infekte olduklarının farkında değildirler. Bir kısım hastada halsizlik, yorgunluk, bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi nonspesifik şikayetlere rastlanılabilir. Ayrıca hastalarda anksiyete başta olmak üzere bir takım psikiyatrik semptomlar, endişe hali, konsantrasyon bozuklukları, kas gerginliği, uyku bozuklukları, depresyon görülebilir (70).

Fizik bulgular tanıda yardımcı olmaz. Hastaların bir kısmında splenomegali ile birlikte hepatomegali saptanır. İleri evre karaciğer hastalığı olanlarda ise sarılık, splenomegali, periferik ödem, portal hipertansiyon bulguları ve karaciğer yetmezliği bulguları tanıyı destekler.

Laboratuvar testleri genellikle normaldir. Kronik hepatit seyrinde hipersplenizm ortaya çıkması (dalak büyüklüğü ile birlikte bisitopeni) veya karaciğerin sentetik fonksiyonlarında bozulma (hipoalbuminemi, PT uzaması) siroza ilerlemenin göstergeleridir.

KHB enfeksiyonunda dolaşan immün komplekslerle ilişkili olduğu düşünülen ekstrahepatik belirtilere hastaların %10-20'sinde rastlanır. Bunlar arasında en sık görülenler, PAN ve glomerüler hastalıklardır (58).

Serolojik tanı, HBV enfeksiyonunun spesifik tanısı virüse ait antijen ve antikorların serolojik yöntemlerle saptanmasına dayanır. Bu amaçla HBsAg, HBeAg, anti-HBs, antiHBe, antiHBc IgM, antiHB IgG serolojik olarak saptanabilirken, HBcAg ise sadece hepatositlerde bulunduğundan saptanamaz (69). Serolojik testler akut ve kronik HBV enfeksiyonunun ayrılmasında, infektivite değerlendirilmesinde, immünite araştırılmasında ve donör taramasında kullanılır (71).

HBV DNA, viral replikasyonun en hassas göstergesidir. HBsAg mevcudiyetinde PCR ile HBV DNA tespit edilmesi viremi düzeyini gösteren en iyi belirteçtir (71,72). HBV DNA saptanması HBsAg pozitifliği gibi HBV enfeksiyonu kanıtı olarak değerlendirilebilir. HBV DNA bakılması düşük düzey HBV enfeksiyonu tanısında ve erken tanıda, antiviral tedaviye yanıtı izlemede, olağan dışı serolojik profilleri değerlendirmede (mutant HBV enfeksiyonları) son derece yararlıdır (72).

2.3.5 Tedavi

Hepatit B'nin tedavisindeki hedef, yaşam kalitesini düzeltmek ve siroz, dekompanze siroz, son dönem karaciğer hastalığı, HCC ve ilişkili ölümleri önlemektir. Bu hedefe de HBV replikasyonunu kalıcı olarak baskılayarak, kronik hepatitin histolojik aktivitesini azaltarak, karaciğer hastalığının siroza, karaciğer yetmezliğine ilerlemesini ve hatta sirozlu hastalarda bile HCC gelişmesini engelleyerek ulaşmaktır. HBV enfeksiyonu, kovalent bağlı sirküler DNA (cccDNA) infekte hepatositin çekirdeğinde sürekli kaldığından dolayı tamamen eradike edilememektedir (62).

HBeAg pozitif veya negatif hastalarda ideal tedavinin amacı HBsAg kaybı ve/veya anti HBsAg oluşumudur. Ancak HBsAg serokonversiyonu antiviral tedavilerle nadiren sağlanabilir. HBeAg pozitif hastalarda tedavi ile HBeAg serokonversiyonu ve bunun devamı amaçlanır. HBeAg negatif hastalarda ve HBeAg pozitif olup serokonversiyon sağlanamamış hastalarda tedavide HBV DNA'nın ölçülemeyecek düzeye inmesi ve bu düzeyde devamlılığın sürdürülmesi amaçlanır (75).

Günümüzde iki grupta ilaç kullanılmaktadır.

1. İmmün modülatörler; Alfa interferon ve pegillenmiş formları
2. Viral polimeraz inhibitörleri; Nükleozid ve nükleotid analogları

Tedavi endikasyonları serum HBV DNA seviyeleri, serum aminotransferaz seviyeleri ve histolojik grade ve stage durumuna göre belirlenir. HBV DNA seviyeleri 2000 IU/ml (10000 kopya/ml) ve/veya ALT değerleri normalin üst sınırının üzerindeyse ve karaciğer biyopsisi orta veya ciddi nekroinflamasyon ve/veya fibrozisin (örneğin Metavire göre grade 2 veya F2) olması tedavi endikasyonlarındandır. Tedavide ayrıca hastanın yaşı, performansı, ülkelerin antiviral ajanlara ulaşılabilirlik durumları da dikkate alınmalıdır (62).

2.3.6 Steatoz ve HBV

HBV'de steatoz prevalansı ile ilgili çok az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda kronik hepatit B'li hastalarda steatoz prevalansı genel popülasyonla benzer bulunmuştur. Steatozun varlığı, metabolik sendrom tanı kriterleri ve BKİ (beden kitle indeksi) ile korele bulunurken, viral genotip ve viral yük ile ilişkili bulunmamış ve hatta steatozun fibrozis ile de ilişkisi bulunmamıştır (73) Bu bilgiler

göstermektedir ki HCV ve steatoz arasındaki ilişki anlamlı olduğu halde, HBV'li hastalarda anlamlı bulunmamıştır. Yine de KHB hastalarında, özellikle de metabolik sendrom ve/veya steatohepatitle ilişkili gerçek klinik durum ile ilişkiyise, mevcut karaciğer hastalığını kötüleştirmede bir kofaktör olduğu da ileri sürülmüştür (74).

2.4. Adipositokinler

Yetişkinlerde yağ dokusu kitlesi büyük oranda adiposit olarak adlandırılan lipid dolu hücrelerin gevşek olarak bağlanmasıyla oluşur. Ayrıca yağ dokusu fibroblast, lökosit, makrofaj ve preadiposit gibi bazı yapısal hücreler de içerebilir. Yağ dokusunun içerdiği lipid damlacıklarına göre uniloküler (beyaz) ve multiloküler (kahverengi) yağ dokusu olarak sınıflandırılır. Yağ dokusunun enerji depolama ve yağda eriyen vitaminleri depolama yanında, bu fonksiyonlarına ek olarak adipositlerden ve adipositler arasında bulunan bağ dokusu hücrelerinden salgılanan adipokin ismi verilen, otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu gösterilen bazı proteinleri salgılama yeteneği de vardır (76). Adipoz doku salgıladığı maddeler ve enerji homeostazisinde oynadığı rol nedeniyle günümüzde bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir (77).

Adipositokinler doksanlı yılların başında ailenin ilk üyesi olan leptin tanımlandığı zaman keşfedilen bir grup adipoz doku türevi hormonlardır. Bu keşiften sonra adipoz doku geniş çaplı bir araştırma konusu oldu ve şimdiye kadar 20 civarında üyesi tespit edildi. Adipositokinler üç farklı grupta sınıflandırılır:

1. İnflamasyonda rol alanlar; IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β ,
2. Akut faz reaktanları; Serum amiloid A, ASP (Acylation stimulating protein)
3. İnsülin direnciyle ilişkili hormonlar; leptin, adiponektin, visfatin, apelin, resistin, adiponektin vs.

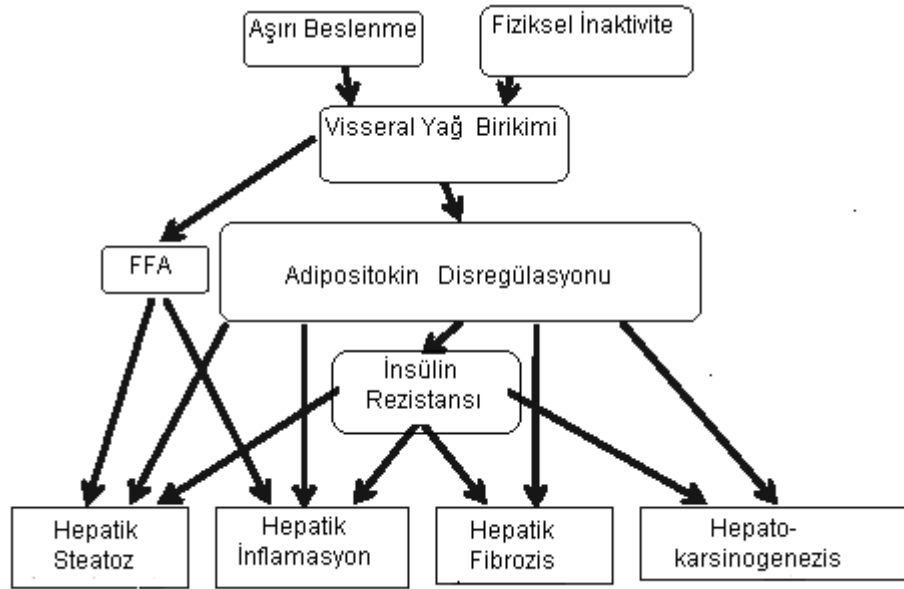
Sonuç olarak adipositokinler henüz net olarak aydınlatılamamış, karmaşık bağlantılarla insülin direnci gelişiminde anahtar rol oynuyorlar gibi görünmektedir (78).

2.4.1. Adipositokinler ve Karaciğer

Son çalışmalarda obezitenin kronik, düşük-dereceli inflamatuvar bir durum yarattığı üzerinde durulmaktadır ki bu da insülin rezistansı ve diyabet gelişimine katkıda bulunmaktadır. Visseral yağ dokusunda biriken makrofajları takiben salınan bu adipositokinlerin düşük dereceli inflamatuvar durumda rolleri vardır (79,80). Obezitede, yağ dokusunda biriken makrofajlardan üretilen proinflamatuvar adipositokinler, nitrik oksid ve oluşan inflamatuvar değişiklikler, adipositokin disregülasyonunu indükler. Bu da insülin hassasiyetinde ve antiinflamatuvar adipositokinlerde azalma ve proinflamatuvar adipositokinlerde artma ile karakterizedir. Adipositokin disregülasyonu da metabolik sendrom denilen obezite ile ilişkili hastalıkları indükler ve patogeneizde kritik role sahiptir (81).

Diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve NASH de metabolik sendromun klinik manifestasyonlarından (5,82). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda obezitenin NASH, alkolik karaciğer hastalığı, Kronik

hepatit C ve hepatoselüler karsinom gibi karaciğer hastalıkları için bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konuldu. Bu da karaciğerdeki bozuklukların altında yatan mekanizmanın adipositokin disregülasyonu olduğunu düşündürmektedir. Şekil 5'te karaciğer ile adipositokinler arasındaki ilişki görülmektedir (82).



Şekil 5. Adipositokinler ve karaciğer arasındaki ilişkiye dair hipotez. Oklar stimülasyonu gösteriyor (82).

2.4.2. Visfatin

Visfatin, multiple biyolojik fonksiyonları olan yapısal bir proteindir. Nikotinamidten NAD biyosentezinde rol alır (8). Subkutanöz yağ dokusundan ziyade visseral yağ dokusundan salgılanır. İnsülin reseptörlerine bağlanarak insülin benzeri etki gösterirler ve immünomodülatör etkileri vardır (9). İskelet kasları, karaciğer, kemik iliği ve lenfositlerde de eksprese edilir. İlginç olarak,

ekspresyonu TNF alfa, interlökin-6 ve lipopolisakkarid gibi insülin direncini arttıran sitokinler tarafından regüle edilir (10).

Yayınlanan ilk çalışmaların verilerinde insanlarda ve farelerde obezite gelişimi sırasında plazma visfatin düzeyinin arttığı, hücre kültürlerinde insülin-mimetik etki gösterdiği ve farelerde plazma glukoz düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir (9).

PBEF (pre-B-cell-enhancing factor) / visfatin/NAMPT (Nikotinamide phosphoribosyltransferase) ilk kez Samal ve ark. tarafından bulunan, insan periferik kan lenfositlerinden salınan sitokin benzeri yeni bir moleküldür (8). Önceden lenfositlerden eksprese edilen ve 52 kilodalton ağırlığa sahip molekül PBEF diye anılırken, daha çok visseral yağ dokusundan salgılandığı için günümüzde visfatin adı verilmiştir (9). PBEF erken evre B hücreleri için bir büyüme faktörüdür ve başlıca kemik iliği, karaciğer ve kaslardan eksprese edilir (8). Metabolik hastalıkların patogenezinde adipoz dokunun rolü yadsınamaz. 2005 yılında Fukuhara ve ark. tarafından yapılan çalışmada visfatinin biyolojik etkileri değerlendirildi. Bu çalışmada farelerde rekombinant visfatinin akut intravasküler enjeksiyonunun plazma glukoz düzeyini ilk 30 dk içerisinde düşürdüğü gösterildi. Visfatinin kronik verilmesinde ise, farelerde plazma glukoz ve insülin düzeyleri üzerine etkisinin zayıfladığı bildirildi. Çalışmada yapılan ileri analiz verileriyle, visfatinin insülin-mimetik etki gösteren bir adipositokin olduğu yorumu yapıldı (9). Yapılan başka çalışmalarda da Fukuhara ve ark.nı destekler nitelikte insülin direnci, obezite ve bunlarla ilişkili metabolik hastalıkların patogenezinde yağ hücrelerindeki visfatin ekspresyonunun insülin bağımsız, selektif düzenleyici

bir mekanizma olarak katkısı olabileceği ve visfatinin insülin-mimetik etkisinin olduğu vurgulandı (83,84). Visfatinin insülin-mimetik etkisinin nasıl ortaya çıktığı üzerine yapılan yorumlarda ise, insülin reseptörleri üzerinden, fakat benzer afinitelere sahip farklı bölgelere bağlanarak ve insülinin etkisini potansiyalize ederek olduğu ileri sürüldü (85). Visfatin insülin reseptörüne uzak bir yerden bağlanır ve hepatositlerden glukoz salınımını azaltarak ve periferel dokudaki glukoz kullanımını teşvik ederek hipoglisemik etki oluşturur (86). İn vitro insülin reseptör substratlarının fosforilasyonunu sağlayarak ve insülin reseptör substratlarına fosfatidil-inositol-3-kinazın bağlanması ile insülinin etkisini taklit eder. Visfatinin insan embriyonik böbrek-293 hücreleri insülin reseptörlerine bağlanma denge disosiasyon sabiti insülini ile benzerdir (9). Ancak visfatinin insülin reseptörlerini ne şekilde aktive ettiği net olarak aydınlatılamamıştır. Öte yandan insülin direnci durumunda, visseral yağ dokusu tarafından insülin-mimetik bir proteinin yüksek miktarda üretimi de paradoks bir durumdur. Bununla birlikte insülin ve visfatin arasında önemli farklılıklar da vardır. Plazma insülin seviyeleri toklukta yükselip açlıkta düşerken, farelerde yapılan araştırmalarda plazma visfatin seviyelerinde açlık ve toklukta anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür (9).

PBEF ekspresyonun lipopolisakkarit, IL-1 β , TNF- α ve IL-6 gibi insülin rezistansını arttıran sitokinlerle düzenlenmesi oldukça ilginçtir (10). Visfatin ayrıca endotoksinler tarafından uyarılmış nötrofiller tarafından da salınmakta ve nötrofil apoptozisini inhibe etmektedir (87). Pagano ve ark. çalışmalarında, obezlerde plazma visfatin düzeylerinin düşük olduğunu, fakat visseral adipoz

doku visfatin m-RNA'sının kontrol grubuna göre anlamlı yüksekliğini ve BKİ ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildirdiler (88). Her ne kadar visfatinin insülinomimetik ve antiapopitotik etkileri arasındaki bağlantılar tam olarak aydınlatılamamışsa da visfatin, adipoz doku, insülin rezistansı ve inflamasyon arasında kuvvetli bir ilişki olduğu görülmektedir. İnsülin mimetik fonksiyonları olan visfatinin keşfi ile glukoz ve lipid homeostazisi, adiposit proliferasyonu ve diferansiyasyonu ile insülinle ilişkili biyolojilere yeni bakış açısından ışık tutmuştur. Visfatinin visseral yağ dokusundaki artışından dolayı, visfatin ve metabolik sendrom arasındaki ilişki araştırmalara kaynak olmuştur (9).

3.MATERYAL VE METOD

3.1. Demografik verilerin kaydedilmesi

Bu klinik çalışmaya Haziran 2009–Ocak 2011 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji bölümü tarafından takip edilen toplam 62 hasta alındı. Hastaların 20 tanesi kronik hepatit B, 21 tanesi kronik hepatit C ve 21 hasta da nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastalardan oluşmaktaydı. Çalışmaya 21 tane de kontrol grubu alındı.

KHC (kronik hepatit C) enfeksiyonu tanısı, anti HCV pozitif hastalarda HCV-RNA pozitifliği ve uygun histopatolojik lezyonların varlığının gösterilmesi ile konuldu.

KHB tanısı, HbsAg, antiHBs, antiHBc IgG, HbeAg, AntiHBe, HBV DNA, AST, ALT testleri yapılarak ve uygun histopatolojik lezyonların varlığının gösterilmesi ile konuldu. Kronik hepatit B hastaları HbeAg negatif hastalar arasından seçildi. 6 aydan uzun süren HbsAg pozitifliği, HbeAg negatifliği, antiHbe pozitifliği olan, serumda HBV DNA $\geq 10^4$ kopya/ml olan hastalara HbeAg negatif kronik hepatit B tanısı konuldu.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı ise, 6 aydan daha uzun süren karaciğer enzim yüksekliği nedeniyle yapılan abdominal ultrasonografik görüntülemelerde en az grade 1 steatoz varlığının gösterilmesi ve NAYKH dışındaki hastalıkları ekarte etmek için viral hepatit belirteçleri (Anti HAV IgM, AntiHAV IgG, HbsAg, antiHBs, antiHBc Igm, antiHBc IgG, HbeAg, AntiHBe, anti HCV), otoimmün belirteçler, metabolik hastalık parametreleri (serüloplazmin,

demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, alfa-1 antitripsin), TSH bakıldı ve karaciğer biyopsisi yapılarak doğrulandı.

Kronik viral hepatitler (KVH) ve NAYKH için çalışmaya alınma kriterleri;

- Daha önce tedavi başlanmamış olması
- 18-65 yaş aralığında olmak
- Alkol kullanım hikayesinin olmaması
- Birlikte ciddi komorbid kronik hastalıklarının (malignite, kronik böbrek hastalıkları, KOAH, HIV, konjestif kalp yetmezliği, otoimmün hastalıklar, vs.) varlığının olmaması
- Sürekli ilaç alım öyküsünün (östrojen, kortikosteroid, amiodarone, lipid düşürücü ajan vs.) olmaması

KVH ve NAYKH için çalışma dışı bırakılma kriterleri

- HBV ve konkomitant HBV + HCV enfeksiyonu
- Anti HDV pozitifliği
- HIV pozitifliği
- HbeAg pozitif kronik hepatit B hastaları
- Otoimmün karaciğer hastalığı
- Yetersiz karaciğer örnekleri içeren biyopsi materyali
- Dekompanze kronik karaciğer hastalığı bulguları olması (asit veya asit öyküsü, varis kanaması öyküsü, hepatik ensefalopati, karaciğer yetersizliğine bağlı sarılık varlığı)

- Diyabet öyküsünün olmaması (tanı anında diyabet saptanması dışlama kriteri olarak alınmadı).

Tüm hastalardan standart protokole göre hikaye alındı ve fizik muayene yapıldı. Hastaların demografik bilgileri kaydedildi. Hikayede alkol kullanımı ve ilaç öyküsü sorgulandı. Tüm hasta grubundan karaciğer biyopsisi yapıldığı gün eş zamanlı sabah alınan kandan ayrılan serumda AKŞ, açlık insülin, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, VLDL, AST, ALT, ALP, GGT, visfatin, düzeyleri çalışıldı. Karaciğer biyopsisi yapıldığı güne ait boy ve kiloları kaydedilerek (VKİ) vücut kitle indeksi (kg/m^2) ve insülin rezistansı HOMA IR değerleri hesaplandı. İnsülin direnci ölçümü için (HOMA-IR=Homeostasis Model Assesment) kullanıldı. $\text{HOMA-IR} = \text{açlık insülin değeri } (\mu\text{IU/ml}) \times \text{açlık glukoz değeri } (\text{mg/dL}) / 405$ formülü ile hesaplandı.

Visfatin C-terminal (Human) EIA kit Phoenix Pharmaceuticals, INC. kompetitif Enzim Immunoassay metoduyla çalışılmıştır (Phoenix Euope GMBH, Germany). Kitin deteksiyon limiti:0,1-1000 ng/ml.

Sensivite:2,21 ng/ml (minimum tespit edilebilen serum düzeyi), Lineer range:2,21-38,8 ng/ml.

İnsülin-EASIA (Diasource Immunoassay SA, Belgium). Katı faz enzim immunoassay metoduyla çalışılmıştır. Kitin deteksiyon limiti:0,17 $\mu\text{IU/ml}$.

Çalışmaya katılan bütün hastalara çalışma hakkında detaylı bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kuruluna başvurularak 15.06.2009 tarihli toplantıda 338 karar numarası ile onay alındı.

Hastalardan karaciğer biyopsisi için geldiği gün sabah 08.00-10.00'da kan örneği alındı. Örnekler santrifüje edildi ve çalışılana kadar – 80 derecede saklandı.

Kontrol grubu, herhangi bir kronik hastalığı olmayan, sürekli ilaç kullanım öyküsü olmayan gönüllüler arasından seçildi. Kontrol grubunda HbsAg, anti HCV negatif ve günlük alkol tüketimi 20 g/gün altında olan bireyler çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubunun karaciğer fonksiyon testleri ve ultrasonografi bulguları normaldi.

3.2. Karaciğer Biyopsilerinin Değerlendirilmesi

Karaciğer biyopsileri, hastalara 16 gauge Hepafix iğne kullanılarak, gece açlığını takiben lokal sedasyon verilerek ultrasonografi eşliğinde yapıldı. Biyopsi örneklerinde en az 6 adet portal alan içeren örnekler çalışmaya dahil edildi ve bağımsız tek bir patolog tarafından değerlendirildi. Tüm biyopsi örnekleri fiksasyon amacıyla formalinli solusyona alındı ve parafin bloklara gömüldü. Seri kesitler (4mm aralıklarla) kesildi. Hematoksilen Eozin ve Masson Trikrom ile boyandı.

Tüm NAYKH olguları Brunt skorum sistemi kullanılarak skorlandı. NAYKH'nda NASH skoru 0-2 olan hastalar basit steatoz, 3-4 olanlar sınırda steatohepatit ve NASH skoru ≥ 5 olan hastalar kesin steatohepatit olarak kabul edildi.

Kronik viral hepatitlerde İshak skorum sistemi kullanıldı. Buna göre nekroinflamatuvar aktivite skoru 0-18 (portal inflamasyon 0-4, interfaz hepatiti:0-4, konfluen nekroz:0-6, fokal nekroz:0-4) ve fibrozis skoru 0-6 olacak şekilde bağımsız bir patolog tarafından değerlendirildi.

Hem kronik viral hepatitlerde hem de NAYKH'da hepatik steatozun derecelendirilmesi yağ damlacıkları içeren hepatosit yüzdesine göre değerlendirildi. Buna göre; grade 0: < %5 steatoz, grade 1: hafif %5-33, grade 2: orta %33-66, grade 3:ciddi > %66 olarak kabul edildi.

3.3. İstatistiksel Analizler

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testiyle ikiden fazla grup arasında ise Kruskal Wallis testiyle araştırıldı. Tek Yönlü Varyans Analizi veya Kruskal Wallis test istatistiğinin anlamlı bulunması halinde post hoc Tukey veya parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanılarak farka neden olan durumlar belirlendi. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare testi ile incelendi. Sürekli değişkenler arasında anlamlı ilişkinin olup olmadığı ise Spearman'ın Korelasyon testi kullanılarak araştırıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapıldı.

4.BULGULAR

Tablo 4. Gruplara Göre Olguların Demografik Özellikleri

Değişkenler	Kontrol	NAYKH	Hepatit B	Hepatit C	P
Yaş	44,3±14,4	46,1±13,4	46,4±14,1	54,3±9,9	0,072
Cinsiyet 1/2	12/9	10/11	7/13	15/6	0,119
VKİ	26,2±4,1 ^a	28,9±2,7	25,9±4,0 ^b	29,8±3,6 ^{a,b}	0,002

a Kontrol grubu ile Hepatit C grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,012), b Hepatit B ile Hepatit C grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,011).

Toplam 62 hasta (20 KHB, 21 KHC ve 21 NAYKH) ve 21 kontrol grubu çalışma kapsamında değerlendirildi. Tablo 4’de hasta ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet ve VKİ açısından dağılımları görülmektedir. NAYKH grubunda yaklaşık olarak kadın/erkek oranı birbirine benzer iken, KHC grubunda kadın oranı, KHB grubunda da erkek oranı hafif fazlaydı, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,07). Yaş ortalamalarına bakıldığında kontrol grubu, KHB ve NAYKH grubu yaklaşık olarak birbirine benzer iken, KHC grubunun yaş ortalamaları hafif ileriye. Grupların yaş ortalamaları kontrol grubunda 44,3±14,4, NAYKH’da ve KHB’de 46,1±13,4 ve 46,4±14,1 ve KHC grubunda ise 54,3±9,9 idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,07). VKİ açısından bakıldığında ise, kontrol grubuna ve KHB grubuna göre KHC grubunda VKİ hafif yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,002).

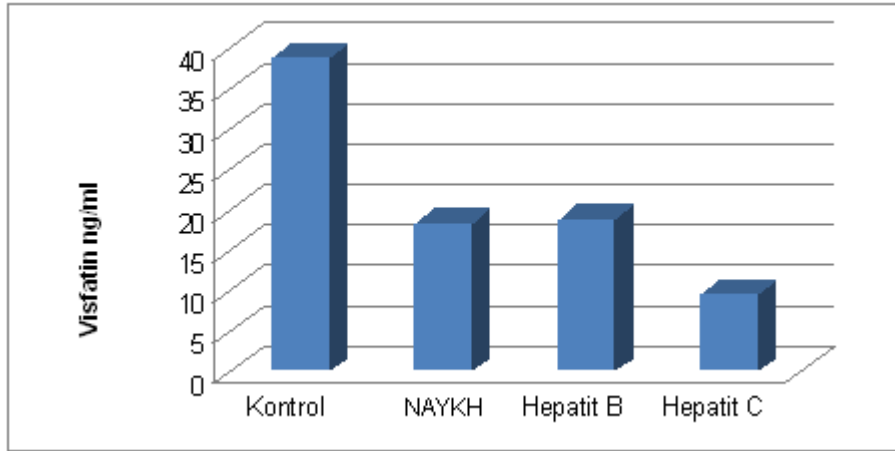
Tablo 5. Gruplara Göre Olguların Visfatin, İnsülin ve HOMA-IR Değerleri

Değişkenler	Kontrol	NAYKH	Hepatit B	Hepatit C	P
Visfatin	38,8 (6,8-	18,4 (0,6-	18,9 (1,6-	9,6 (1,5-	<0,001
ng/ml	76,1) ^{a,b,c}	63,4) ^a	76,5) ^b	61,1) ^c	
İnsülin	6,6 (3,0-56,7)	14,5 (4,4-	8,4 (4,2-	7,3 (3,6-	0,221
µIU/ml		41,7)	31,1)	24,1)	
HOMA-IR	1,6 (0,8-13,0)	3,2 (0,8-	2,2 (0,9-	1,5 (0,8-	0,192
		10,6)	10,2)	6,5)	

a Kontrol grubu ile NASH grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), b Kontrol grubu ile Hepatit B grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,004$), c Kontrol grubu ile Hepatit C grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$).

Tablo 5’de olguların gruplara göre visfatin ve insülin direnci açısından karşılaştırılması gösterilmiştir. Serum visfatin düzeyi kontrol grubuna göre hem NAYKH grubunda, hem KHB, hem de KHC grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Serum visfatin düzeyleri kontrol grubunda 38,8 (6,8-76,1) ng/ml, NAYKH’da 18,4 (0,6-63,4) ng/ml, KHB’de 18,9 (1,6-76,5) ng/ml ve KHC’de 9,6 (1,5-61,1) ng/ml idi ($p<0,001$). Serum visfatin düzeyi açısından NAYKH ile KVB’ler (sırasıyla KHB ve KHC) arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,5$ ve $p=0,2$). Ayrıca serum visfatin düzeyi KHB ve KHC’li hastalar arasında da anlamlı fark göstermiyordu ($p=0,09$).

Serum insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri açısından da kontrol grubu ve hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (sırasıyla $p=0,22$ ve $p=0,19$).



Şekil 6. Kontrol ve hasta gruplarına göre serum visfatin düzeylerinin dağılımı. (Her bir kolon kontrol ve hasta gruplarının ortalama visfatin değerlerini göstermektedir).

Kontrol grubunun serum visfatin düzeyleri 38,8 ng/ml, NAYKH grubunun serum visfatin düzeyleri 18,4 ng/ml, KHB hastalarının serum visfatin düzeyleri 18,9 ve KHC hastalarının serum visfatin düzeyleri 9,6 ng/ml olarak tespit edildi.

Tablo 6a. Gruplar İçerisinde Demografik ve Klinik Özellikler İle Visfatin Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

Değişkenler		Kontrol	NAYKH	Hepatit B	HepatitC
Yaş	Korelasyon Katsayısı	0,223	0,328	0,190	-0,360
	p-değeri ^a	0,359	0,146	0,422	0,109
VKİ	Korelasyon Katsayısı	-0,157	-0,058	-0,145	-0,144
	p-değeri ^a	0,521	0,801	0,580	0,557
Homa-ir	Korelasyon Katsayısı	-0,065	0,217	-0,060	0,553
	p-değeri ^a	0,812	0,359	0,801	0,011
Steatoz	Korelasyon Katsayısı	-	-0,010	-0,107	-0,131
	p-değeri ^a	-	0,966	0,653	0,573
Lobüler	Korelasyon Katsayısı	-	0,300	-	-
	p-değeri ^a	-	0,186	-	-
Balonlaşma	Korelasyon Katsayısı	-	0,305	-	-
	p-değeri ^a	-	0,178	-	-
Fibrozis	Korelasyon Katsayısı	-	0,228	-	-
	p-değeri ^a	-	0,319	-	-
NASH S	Korelasyon Katsayısı	-	0,239	-	-
	p-değeri ^a	-	0,298	-	-
İnsülin	Korelasyon Katsayısı	-0,233	0,226	-0,133	0,610
	p-değeri ^a	0,351	0,325	0,576	0,003

a Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,0125$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 6b. Gruplar İçerisinde Demografik ve Klinik Özellikler İle Visfatin Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

Değişkenler		Kontrol	NASH	Hepatit B	Hepatit C
NİA	Korelasyon Katsayısı	-	-	-0,114	0,261
	p-değeri ^a	-	-	0,633	0,252
FE	Korelasyon Katsayısı	-	-	-0,187	-0,070
	p-değeri ^a	-	-	0,429	0,762
Fokal Nekroz	Korelasyon Katsayısı	-	-	-0,033	-0,037
	p-değeri ^a	-	-	0,891	0,874
Konfluent Nekroz	Korelasyon Katsayısı	-	-	-0,073	0,037
	p-değeri ^a	-	-	0,761	0,872
PMN	Korelasyon Katsayısı	-	-	-0,032	0,396
	p-değeri ^a	-	-	0,894	0,076
Viral Yük	Korelasyon Katsayısı	-	-	0,195	-0,252
	p-değeri ^a	-	-	0,410	0,270
Portal İnflamasyon	Korelasyon Katsayısı	-	-	-0,140	0,165
	p-değeri ^a	-	-	0,556	0,473

^a Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,0125$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 6a ve 6b’de grupların klinik, demografik ve histopatolojik parametreler ile serum visfatin düzeyleri arasındaki ilişki gösterilmiştir. Serum visfatin seviyelerinin üç hasta grubunda da (sırasıyla NAYKH, KHB, KHC) steatoz ile ilişkisi saptanmadı ($p=0,96$, $p=0,65$ ve $p=0,571$).

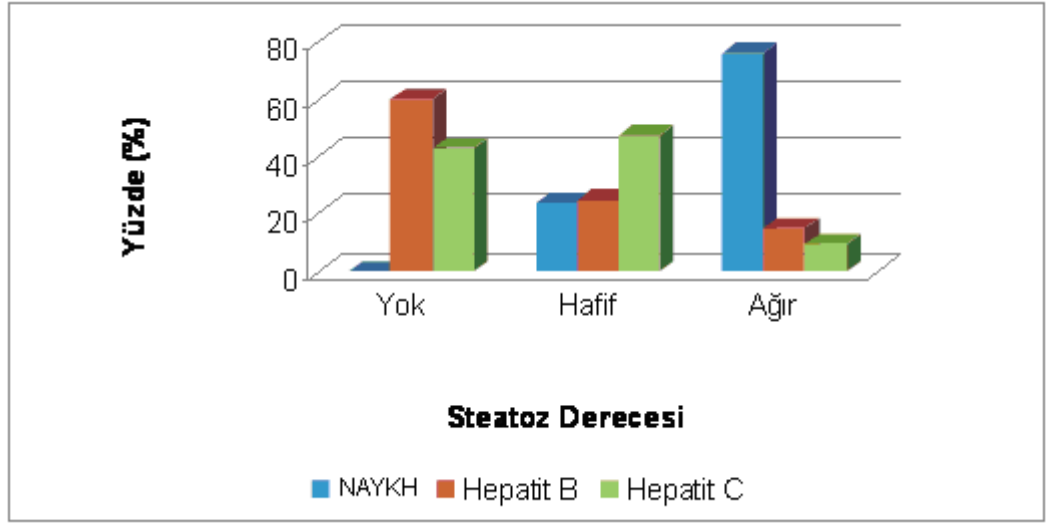
KVH'lerde, histopatolojik parametrelerden NİA, FE, fokal nekroz, konfluent nekroz, interfaz hepatiti portal inflamasyon ve NAYKH grubunda da lobüler inflamasyon, balonlaşma dejenerasyonu, fibrotik evre ve NAS skoru gibi histopatolojik parametreler ile visfatinin ilişkisine bakıldığında ne KVH grubunda ne de NAYKH grubunda hiçbir histopatolojik parametre ile visfatin arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir ilişki tespit edilmedi. Ne NİA (KHB için $p=0,6$ ve KHC için $p=0,2$) ile ne de FE (KHB için $p=0,4$ ve KHC için $p=0,7$) ile visfatin arasında herhangi bir anlamlı korelasyon saptanmadı. Ayrıca KVH'lerde viral yük (hem HBV DNA hem de HCV RNA) ile visfatin arasında da herhangi istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,41$ ve $0,27$). Ancak, NAYKH ve KHB grubunda HOMA-IR değerleri ile visfatin arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, KHC'li hasta grubunda ise insülin ve HOMA-IR değeri ile visfatin arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki bulundu ($p=0,003$ ve $p=0,011$). Yaş ve VKİ ile visfatin arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (Bonferroni düzeltmesine göre $p < 0,0125$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi).

Tablo 7. NASH, KHB ve KHC Grupları İçerisinde Olguların Steatoz, Fibrozis, NİA ve FE Yönünden Dağılımı

Değişkenler	NAYKH (n=21)	KHB (n=20)	KHC (n=21)
Steatoz			
<i>Yok</i>	-	12 (%60,0)	9 (%42,9)
<i>Hafif</i>	5 (%23,8)	5 (%25,0)	10 (%47,6)
<i>Ağır</i>	16 (%76,2)	3 (%15,0)	2 (%9,5)
Fibrozis			
<i>“0”</i>	6 (%28,6)	-	-
<i>“1”</i>	9 (%42,9)	-	-
<i>“2”</i>	3 (%14,3)	-	-
<i>“3”</i>	2 (%9,5)	-	-
<i>“4”</i>	1 (%4,8)	-	-
NİA			
<i>0-8</i>	-	16 (%80,0)	15 (%71,4)
<i>9-18</i>	-	4 (%20,0)	6 (%28,6)
FE			
<i>0-3</i>	-	17 (%85,0)	17 (%81,0)
<i>4-6</i>	-	3 (%15,0)	4 (%19,0)

Tablo 7’de hasta gruplarının steatoz, NİA ve FE açısından dağılımları görülmektedir. KHB grubunda steatoz oranı 8 hastada (%40) iken, KHC’de 11 hastada (%60) oranında steatoz görüldü. KHB’de NİA’si minimal-hafif (0-8) olan hasta sayısı 16 (%80), KHC’de ise 15 (%78) idi. NİA skoru orta-şiddetli hasta KHB’de 4 (%20) ve KHC’de 6 (%28) idi.

KHB’de hafif-orta fibrozis skoruna (0-3) sahip hasta sayısı KHB’de 17 (% 85) ve KHC’de 17 (%81) idi. İleri fibrozisli (4-6) hasta sayısı KHB’de 3 (%15) ve KHC’de 4 (%19) idi.



Şekil 7. Hasta gruplarına göre hafif (derece 1) ve ağır (derece 2-3) steatozun dağılımı.

NAYKH grubunda ağır steatoz (derece 2 ve 3) oranı % 76,2 ve hafif (derece 1) steatoz oranı % 23,8'di. KHB grubunda ağır steatoz (derece 2 ve 3) oranı % 15 iken, hafif steatoz oranı % 25 idi ve hastaların % 60'ında steatoz yoktu. KHC hastalarında ise ağır steatoz (derece 2 ve 3) oranı % 9.5 iken, hastaların % 47,6'sında hafif (derece 1) steatoz vardı ve % 42,9'unda ise steatoz yoktu.

Tablo 8. KVB’lerde NİA ve FE Düzeylerine Göre Visfatin Ölçümleri

DEĞİŞKENLER	KHB’de	KHC’de
	Serum visfatin düzeyi	Serum visfatin düzeyi
NİA		
0-8	22,9 (1,6-76,5) ng/ml	7,3 (1,5-41,4) ng/ml
9-18	14,3 (12,2-17,4) ng/ml	23,2 (5,2-61,1) ng/ml
p-değeri^a	0,249	0,055
FE		
0-3	17,4 (1,6-76,5) ng/ml	7,7 (1,5-61,1) ng/ml
4-6	24,6 (12,2-32,9) ng/ml	13,9 (4,2-20,0) ng/ml
p-değeri^a	0,765	0,763

a Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 8’de KVB’lerin NİA ve Fibrozis skoruna göre serum visfatin değerleri görülmektedir. KHB grubunda minimal-hafif (0-8) NİA skoruna sahip hastaların serum visfatin düzeyleri: 22,9 (1,6-76,5) ng/ml iken, KHC’de 7,3 (1,5-41,4) ng/ml idi. Orta-şiddetli NİA skoruna sahip hastalarda serum visfatin düzeyi KHB’de 14,3 (12,2-17,4) ng/ml ve KHC’de 23,2 (5,2-61,1) ng/ml idi.

Fibrozis skoruna göre ise, KHB’de hafif-orta fibrozis skoruna (0-3) sahip hastaların serum visfatin düzeyleri: 17,4 (1,6-76,5) ng/ml, iken KHC’de: 7,7 (1,5-61,1) ng/ml bulundu. İleri fibroze sahip KHB’li hastaların serum visfatin düzeyleri: 24,6 (12,2-32,9) ng/ml ve KHC’li hastaların serum visfatin düzeyleri de 13,9 (4,2-20,0) ng/ml idi.

Visfatin için NİA’yi minimal-hafif (0-8) ve orta-şiddetli (9-18) olarak sınıflandırdığımızda, hasta gruplarının hiç birinde visfatinin NİA’yı minimal-hafif

(0-8) ya da orta-şiddetli (9-18) olarak tahmin etmede, hem KHB’de hem de KHC’li hastalar için anlamlı bulunmadı (KHB için $p=0,24$ ve KHC için $p=0,05$).

Bununla birlikte ishak skorlamasında belirtildiği gibi NİA’yi ayrı ayrı minimal (0-4), hafif (5-8), orta (9-12) ve şiddetli (13-18) olarak sınıflandırarak analiz yaptığımızda, KHB ve KHC’li hasta gruplarında visfatinin nekroinflamatuvar aktivitenin şiddetini tahmin etmede de istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p=0,48$). (Bonferroni düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi).

Tablo 9. Gruplara Göre Olguların Biyokimyasal Parametrelere Ait Ölçümleri

Değişkenler	Kontrol	NASH	Hepatit B	Hepatit C	p
AST	17,0 (12,0-29,0) ^{a,b,c}	50,0 17,0-194,0) ^a	38,5 (12,0-119,0) ^b	43,0 (12,0-178,0) ^c	<0,001
ALT	17,5 (12,0-49,0) ^{a,b,c}	72,0 (24,0-259,0) ^a	49,5 (13,0-302,0) ^b	49,0 (6,0-211,0) ^c	<0,001
ALP	81,0 (43,0-120,0)	84,0 (46,0-186,0)	74,5 (55,0-126,0)	82,0 (39,0-168,0)	0,694
GGT	23,0 (12,0-55,0) ^{a,c}	70,0 (21,0-197,0) ^{a,d,e}	27,5 (9,0-84,0) ^d	36,5 (13,0-255,0) ^{c,e}	<0,001
VLDL	22,0 (16,0-56,0)	29,5 (13,0-78,0)	18,0 (10,0-54,0)	18,0 (8,8-43,0)	0,156
LDL	110,0 (66,0-175,0)	122,0 (60,0-189,0)	108,5 (46,0-146,0)	92,0 (71,0-227,0)	0,790
TG	90,0 (60,0-281,0) ^a	161,0 (65,0-391,0) ^{a,d,e}	94,0 (51,0-273,0) ^d	90,0 (44,0-215,0) ^e	0,025
TKOL	187,3±33,0	198,3±48,1	177,3±28,8	181,7±45,4	0,432
HDL	48,0 (34,0-79,0)	39,0 (31,0-58,0)	44,0 (23,0-71,0)	43,0 (26,0-80,0)	0,431
Viral Yük x 10³ kopya/ml	-	-	30,7 (0,1-67143,0)	51,4 (0,1-8142,9)	0,734

* İstatiksel olarak anlamlı ilişkiler sonraki sayfada verilmiştir.

* a Kontrol grubu ile NASH grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), b Kontrol grubu ile Hepatit B grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), c Kontrol grubu ile Hepatit C grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), d NASH grubu ile Hepatit B grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), e NASH grubu ile Hepatit C grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,01$), f Hepatit B grubu ile Hepatit C grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,01$).

Tablo 9’da gruplara göre olguların biyokimyasal ölçümleri görülmektedir.

Kontrol grubuna göre NAYKH grubunda AST, ALT, GGT VE TG açısından anlamlı ilişki saptanırken ($p<0,05$), ALP, VLDL, LDL, Total kolesterol, HDL arasında ilişki saptanmadı. Kontrol grubuna göre KHB grubunda AST ve ALT için anlamlı fark bulunurken ($p<0,001$), ALP, VLDL, LDL, TG, total kolesterol, HDL arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Kontrol grubuna göre KHC grubunda AST, ALT, GGT, için anlamlı fark bulunurken ($p<0,05$), ALP, VLDL, LDL, TG, total kolesterol, HDL arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

5.TARTIŞMA

Adipoz dokunun sadece enerji kaynağı olmaması, aynı zamanda birçok sitokin ve yağ dokusu kaynaklı peptidleri salgılama yeteneği olan aktif bir organ olması, yeni metabolik belirteçlerin varlığını araştırmak için çalışmalara kaynak oluşturmuştur. Visfatin, adipositokin ailesinin yeni üyelerinden biridir. Adipositokinlerin NAYKH'nın patogenezindeki rolü tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, KVH'lerin immünopatogenezindeki yeri olup olmadığı hakkında ise hemen hiç veri yoktur. Bizim çalışmamız visfatinin hem NAYKH'nın hem de KVH'lerin patogenezindeki rolünü birlikte değerlendiren ilk çalışmadır.

PBEF (pre-B-cell-enhancing-factor)/NAMPT/(nicotinamide phosphoribosyl transpherase) / visfatin ilk kez Samal ve ark. tarafından bulunan, insan periferik kan lenfositlerinden salınan sitokin benzeri yeni bir moleküldür (8). Kronik viral hepatitler ve NASH gibi inflamatuvar karaciğer hastalıklarında, karaciğerde lenfosit sayısının arttığı bildirilmiştir (89). Son çalışmalarda bazı adipositokinlerin karaciğerde fibrozis sürecinin regülasyonunda major rolü olduğu da gösterilmiştir (90). Şimdiye kadar KVH'lerde fibrozis gelişim süreci ile ilgili olarak adiponektin, leptin ve resistin gibi bazı adipositokinler ile ilgili çalışmalar (91,92) yapılmasına rağmen, visfatinin NAYKH ve KVH'lerde inflamasyon ve fibrizis gelişim sürecindeki etkisi bilinmemektedir. Bundan dolayı, biz visfatinin sağlıklı kontrol grubu, NAYKH ve KVH'lerdeki serum konsantrasyonlarını belirleyip, bu hasta gruplarında biyokimyasal ve morfolojik değişikliklerle olan ilişkisini

değerlendirerek, tanısal bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırdık.

KHB, KHC, NAYKH, alkolizm, hemakromatozis vs. gibi nedenlerle biyopsi yapılan hastaların karaciğer örneklerinde steatoza sık rastlanır. Ancak yağlı karaciğerin inflamasyon ve fibrozisten daha da az korunduğu, yani inflamatuvar hasara karşı daha hassas olduğu da iyi bilinmektedir (93). Hepatik steatoz NAYKH'nın karakteristiğidir. Aslında hepatik steatoz, sitokin aracılı hepatik hasar ve oksidatif strese karşı hassasiyeti arttırarak inflamasyona katkıda bulunur (94). NAYKH ya da NASH'in asıl karaciğer hastalığının üzerine eklenmesi de karaciğer hastalığının progresyonunu olumsuz etkiler. Özellikle KHC gibi karaciğer hastalıklarında hastalığın progresyonunda kofaktör olarak rol oynadığı ispatlanmışken, KHB'de ise fibrozis üzerine etkisi yok gibi görünmektedir (73). Kronik Hepatit C'de steatoz varlığının, hem nekroinflamatuvar aktiviteyi, hem de fibroze ilerleme hızını arttırdığı saptanmıştır (73). Adipositokinler lipolizis, lipogenezis ve yağ dağılımını regüle ettiği için NAYKH'nda çalışılmış ve patogenezinde önemli rolleri olduğu ileri sürülmüştür.

KHC'li hastalarda %50'ye varan oranında hepatik steatoz bildirilmiştir. Hem KHC hem de NAYKH olan hastalarda yüksek VKİ, tip 2 diyabet, ileri yaş, ve alkol tüketimi gibi faktörler, karaciğer hastalığının progresyonu için risk faktörleridir ve hepatik steatozun derecesi ve varlığını da etkiler (7). KHB'li hastalarda ise bu konuda daha az sayıda çalışma olup, genellikle KHC ile karşılaştırmalı çalışmalar vardır. Bazı çalışmalarda genel popülasyondan daha yüksek oranda steatoz bulunmuşsa da (73), kabul edilen görüş genel popülasyona

benzer olduğudur. Bizim çalışmamızda ise steatoz oranı, KHB’de %40 ve KHC’de % 57 oranında bulunmuştur. Çalışmamızda bu oranların özellikle de KHB’de nispeten yüksek bulunmasının, hasta sayımızın çok az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Daha büyük serilerle farklı yağlanma yüzdeleri tespit edileceği düşüncesindeyiz. Çalışmamızda HBV ile HCV arasında steatoz açısından anlamlı fark bulunmamıştır, bu da yine çalışmamızın kısıtlayıcı yönü olan hasta sayısı ile ilişkili gibi görünmektedir. Ayrıca literatür ile paralel olarak (12,13) steatozun derecesi ile visfatin arasında da herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Kukla ve ark. yaptıkları çalışmalarında KHC’li hastalarda, kontrol grubuna göre serum visfatin konsantrasyonlarını anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır ve visfatinin inflamatuvar sürecin regülasyonunda önemli rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir. İlginç olarak serum visfatin düzeyini inflamatuvar aktivite ile ters ilişkili olarak tespit etmişlerdir. Yani hafif–orta inflamasyona sahip olan hastalarda, yüksek nekroinflamatuvar aktivite skoruna sahip olan hastalara göre, daha yüksek visfatin düzeylerini tespit etmişlerdir. Aynı zamanda serum visfatin düzeyini inflamasyonun derecesini ayırmada da anlamlı bulmuşlardır. Minimal inflamasyon ile orta-ciddi inflamasyonu ayırmada faydalı olarak saptamışlar ve eşik değer olarak da 57,6 ng/ml alınması gerektiğini bildirmişlerdir (96). Benzer şekilde NAYKH olan hasta grubunda da visfatinin, hepatositlerin inflamatuvar hasarına karşı koruyucu rolü olabileceği bildirilmiştir. Serum visfatin düzeyi sağlıklı obez kontrol grubunda, obez olmayan kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (12). Jarrar ve ark.nın yaptığı araştırmada NAYKH’larında

steatohepatit geliştiğinde visfatin düzeyinin basit steatoza göre anlamlı derecede azaldığı, fakat steatozu olmayan sağlıklı obez ve non obez kontrollere göre steatozlu hastalarda yine de anlamlı olarak yüksek kaldığı gösterilmiştir. (12). Aynı çalışmada IL-6 seviyesi de visfatine benzer şekilde bulunmuş ve pozitif ve negatif feedback yollarla visfatin ve IL-6'nın korele olabileceği ileri sürülmüş, bundan dolayı da NAYKH'nın patogenezinde rolü olabileceğini bildirmişlerdir.

Visfatin inflamatuvar hasarda direkt rol oynayabilir. Bu etki moleküler açıklamalarda gösterilmiştir. Ayrıca visfatinin periferik kan hücrelerinde ve dendritik hücrelerde IL-6 sentezi üzerine pozitif etkisi gösterilmiştir (98). IL-6 da hepatositleri stimüle eden değişik bir akut faz proteini üretir ve karaciğer rejenerasyonu ile inflamatuvar karaciğer hasarı üzerine koruyucu rol oynar (99). Bu bulgular da karaciğer hasarına karşı visfatinin koruyucu rolü olduğu tezini desteklemektedir. Ayrıca visfatinin farelerin karaciğerinde TNF- α üretimini arttırdığı gösterilmiştir (98). Bundan dolayı visfatin, TNF- α ve IL-6 ile birlikte inflamatuvar sürecin regülasyonunda anahtar rol oynuyor gibi görünmektedir. Bununla birlikte visfatinin karaciğer inflamasyonu üzerine direkt etkisi olmaksızın, NAYKH'da inflamatuvar süreçteki basamaklarda dolaylı yollardan rol oynayabileceği de bildirilmiştir (100). Aller ve ark çalışmalarında, NAYKH'da visfatinin portal inflamasyonu önceden tahmin etmede anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (13).

Bu bulgular kronik hepatit hastalarında inflamatuvar sürecin patogenezinde visfatinin rolü olduğunu düşündürmektedir. Visfatinin inflamatuvar hepatosit hasarında proinflamatuvar ve/veya koruyucu faktör olarak rol oynadığı ileri

sürülmüştür (96). Kukla ve ark.nın yaptığı çalışmada KHC'li hastalarda visfatin ile fibrozis arasında bir ilişki bulunmamışken, nekroinflamatuvar aktivite ile negatif ilişki tespit edilmiştir (96). Buna zıt olarak Huang ve ark. ise çalışmalarında fibrozis ve nekroinflamatuvar aktivite ile visfatin arasında anlamlı pozitif ilişki saptamışlardır. Ancak Kukla ve ark.'nın araştırmaları ile çelişkili olarak, inflamasyon skoru yüksek olanlarda, bu skoru düşük olanlara göre daha yüksek visfatin düzeylerini tespit etmişlerdir. Ayrıca ileri fibrozis skoruna sahip hastalarda da yüksek visfatin düzeylerini saptamışlar ve visfatinin KHC'li hastalarda, hastalığın şiddetini belirlemede anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (101).

Bizim çalışmamızda ise, üç hasta grubunda da kontrol grubuna göre serum visfatin düzeyinin anlamlı düşüklüğü saptanmasına rağmen, hem KHB, hem KHC ve hem de NAYKH olan hastalarda, ne nekroinflamatuvar aktivite, ne de fibrozis skoru ile visfatin arasında anlamlı herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Kukla ve ark. da bizim gibi KHC'li hasta grubunda fibrozisle visfatin düzeyi arasında ilişki tespit etmemişlerdir (96). Bizim çalışmamızda hem KHB hem KHC ve hem de NAYKH olan kişilerde sağlıklı kontrol grubuna göre serum visfatin düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Yani visfatinin inflamatuvar hasara karşı koruyucu etkisi olduğu fikrini desteklemektedir.

Visfatinin hem pro-inflamatuvar hem de immünomodülatör rolü olduğu bildirilmiştir (96,102). HCV enfeksiyonu sistemik inflamatuvar cevap ve sitokinler ile ilgili tek viral enfeksiyondur. HCV inflamatuvar reaksiyonlarla yakın ilişkili bir enfeksiyondur. HCV immün aracılı cevapla Th1 lenfositleri indükler ve proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonuna yol açar. HCV'nin indüklediği

inflamatuvar değişiklikler de oksidatif stres ve peroksidasyonu arttırarak sistemik inflamatuvar cevapta artışa neden olur. Sistemik inflamatuvar cevabın da HCV tarafından tetiklenmesi hepatik doku hasarında kritik rol oynar (103). Bizim çalışmamızda tüm hasta ve kontrol grupları arasında en düşük visfatin seviyelerine KHC'li hastaların sahip olduğu gözlenmiştir. En düşük visfatin değerlerinin KHC'li hastalarda saptanması da HCV'nin infeksiyon ve inflamasyonla olan kompleks ilişkisinden dolayı olabilir.

İstatiksel olarak anlamlı bulunmasa da dikkat çekici bir bulgu olarak, biz KHB'li hastalarda, nekroinflamatuvar aktivite skoru yüksek olan grupta visfatin düzeyini düşük bulmamıza rağmen, KHC'li grupta ise ters olarak, nekroinflamatuvar aktivite skoru yüksek olan grupta visfatin seviyesinin yüksek olduğunu gözlemledik.

Huang ve ark. çalışmalarında visfatinin hem fibrozis skoru hem de histolojik aktivite indeksi ile anlamlı ilişkisini saptamışlardır. Bundan dolayı da KHC'li hastalarda hastalığın şiddetini önceden tahmin eden potansiyel bir belirteç olduğunu ileri sürmüşlerdir (101). Ancak Huang ve ark. yaptıkları çalışmalarında KHC'li hastalar ile kontrol grubu arasında visfatin düzeyi açısından anlamlı bir farklılık saptamadıkları halde, visfatin ile inflamatuvar aktivite arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir (101). Biz ise çalışmamızda ise hem KVH grubunda hem de NAYKH grubunda anlamlı düşük visfatin düzeylerini göstermemize rağmen, üç hasta grubunun hiç birinde ve özellikle de KHC'li hastalarda da, en düşük serum visfatin değerlerine sahip olduğu halde, visfatin ile nekroinflamatuvar aktivite ya da fibrozis arasında herhangi bir ilişki gösteremedik. Bu da acaba KHC'li

hastalardaki visfatin ile inflamatuvar süreç arasındaki ilişkinin, HCV'nin kendisinin inflamatuvar reaksiyonlarla olan kompleks ilişkisinden mi, yoksa visfatinin indüklediği proniflamatuvar etkiden mi olduğu sorusunu akla getirmektedir.

Fukuhara ve ark. visseral yağ dokusu miktarı ile serum visfatin düzeyi arasında güçlü bir pozitif ilişki bulmuşlarken, subkutan yağ dokusu ile zayıf bir ilişki saptamışlar (9), Chen ve ark. ise bu ilişkiyi gösterememişlerdir (104). Çelişkili olarak Pagano ve ark. ise serum visfatin seviyelerinin kontrollere göre obezlerde %50 oranında daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca VKİ ile visfatin arasında negatif ilişki bildirmişlerdir (88). Biz de çalışmamızda tüm hasta ve kontrol grubunda VKİ ile visfatin arasında ilişki tespit etmedik. Literatürde bu konuda bizim çalışmamızı destekleyen çalışmaların sayısı da az değildir (96,104, 105,106). Bizim çalışmamızı destekler nitelikte Kukla ve ark.da KHC'li hastalarda serum visfatin düzeyi ile VKİ arasında bir ilişki bulamamışlardır (96).

İnsülin benzeri etkisinden dolayı, visfatinle metabolik parametreler arasında yapılmış çok sayıda yayınlar vardır. İnvivo olarak farelerde visfatinin insülin benzeri etki gösterdiği ve plazma glukozunu düşürdüğü gösterilmiştir (9). Diyabetik olanlarda diyabeti olmayanlara göre visfatinin mRNA ekspresyonu ve serumdaki seviyesi daha yüksek bulunmuştur (14). Ülkemizden Doğru ve ark. çalışmalarında tip 2 diyabet ve bozulmuş glukoz intöleransı olan olgularda, kontrol grubuna göre visfatin düzeyini anlamlı olarak yüksek buldular. Ancak, tip 2 diyabet, glukoz intöleransı olanlar ve kontrol grubunda visfatin seviyelerinin VKİ, insülin, kan şekeri, lipid parametreleri ve HOMA-IR gibi metabolik

parametrelerle visfatinin korele olmadığını gösterdiler (105). Bu konu ile ilgili olarak yapılan başka çalışmalarda da bu bulgulara zıt olarak, visfatin seviyelerini diyabetiklerde kontrol grubuna göre daha düşük bulmuşlar ve aynı zamanda VKİ, bel-kalça oranı ve resistinle de pozitif orantılı bulmuşlardır (97, 107).

Visfatin subkutan yağ dokusundan ziyade daha çok visseral yağ dokusundan eksprese edilir (9). Visfatin ile VKİ arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir (108). Berndt ve ark. çalışmalarında visfatini kodlayan gendeki mRNA'nın ekspresyonu açısından visseral ve subkutan yağ dokusu arasında fark olmadığını göstermişlerdir (91). Huang ve ark. KHC'li hastalarda bel çevresi, metabolik sendrom ve obezite ile negatif korelasyon bulmuşlardır (101). Ayrıca Pagano ve ark.nın araştırmalarında da insülin rezistansı ile visfatin arasında da ilişki bulunmamıştır (88).

Bir çalışmada plazma visfatin düzeyinin metabolik sendromun komponentlerinin sayısı ile doğru orantılı olduğu iddia edilmişken (109), başka bir çalışmada da metabolik sendromun komponentlerinin sayısı ile ters orantılı bulunmuştur (101), Türkiye'den Görar ve ark ise, çalışmalarında visfatinin metabolik sendromla ilişkisi olmadığını bildirmişlerdir (106). Biz de NAYKH ve kronik hepatit B'li hastalarda VKİ, insülin, glukoz, HOMA-IR gibi metabolik parametrelerle visfatin arasında anlamlı bir ilişki bulamadığımız halde, KHC'li hastalarda visfatin ile serum insülin seviyeleri ve HOMA-IR arasında pozitif ilişki tespit ettik. Bu da belki de, literatürde her ne kadar visfatin ile metabolik parametreler arasında pozitif ve negatif ilişki ile ilişki bulunmadığını gösteren yayınlar bildirilmişse de, bizim KHC'li hasta grubumuzun VKİ ve yaşının diğer

hasta gruplarına göre daha yüksek olması ve en düşük visfatin seviyelerine sahip olmasından kaynaklanıyor olabileceği düşüncesindeyiz .

Biz çalışmamızda visfatinin viral yük (HBV DNA ve HCV RNA) ile ilişkisi olmadığını gösterdik. Bu bulgumuz KHC için literatürle desteklenmiş olup, HBV DNA için ise literatürde bilgi yoktur (96, 101). Ayrıca serum visfatin düzeyinin, tedaviye cevabı tahmin etmede değerli olmadığı da gösterilmiştir (101).

Dahl ve ark. NAYKH olan hastalarda visfatin ile ilgili araştırmalarında ilginç sonuçlar bildirmişlerdir. Bu çalışmaya göre, NAYKH olan hastalarda sistematik olarak, hem hepatik dokuda, hem de serumda visfatin ekspresyonun azaldığını ve Jarrar ve ark'nın çalışmasına (12) zıt olarak visfatin düzeyleri açısından basit steatoz ile NASH arasında bir fark olmadığını göstermişlerdir. Ayrıca NAYKH olan wild tip ve peroksizom proliferators-aktive resptör (PPAR) α ^{-/-} farelerin hepatositlerinde, visfatinin hepatik regülasyonu çalışılmış, glukoz ve (PPAR) α 'nın aktivasyonu ile NAYKH'da hepatik visfatin ekspresyonun azaldığını göstermişlerdir. Bununla birlikte karaciğer içinde, visfatinin hepatositlerde lokalize olduğunu ve in vitro çalışmalarında visfatinin bu hücrelerde NAD'nin enzimatik sentezi yoluyla antiapoptotik etki sergilediğini göstermişlerdir. Tüm bu bulgulara dayanarak NAYKH ile ilişkili hastalıklarda hepatik apoptoziste düşük visfatin seviyesinin rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir (97).

Jia ve ark. da visfatinin endotoksinler tarafından uyarılmış nötrofiller tarafından da salınarak nötrofil apoptozisini inhibe ettiğini bildirmişlerdir (87). Chen ve ark. visfatinin obezite ile inflamasyon arasındaki diyalogu etkileyen bir

faktör olarak tanımlanabileceğini bildirmişlerdir (104). Her ne kadar visfatinin insülinomimetik ve antiapoptotik etkileri arasındaki bağlantılar tam olarak aydınlatılamamışsa da visfatin, adipoz doku, insülin rezistansı ve inflamasyon arasında kuvvetli bir ilişki olduğu görülmektedir.

Visfatin ile ilgili olarak, KVH'li hastalar gibi NAYKH olan hasta grubunda da çelişkili raporlar bildirilmiştir. NAYKH'da serum visfatin düzeylerinin hepatik inflamasyon derecesi ile ilişkili olarak yüksek ve düşük seviyeleri bildirilmiştir (12,13). Biz çalışmamızda KVH grubunda olduğu gibi NAYKH grubunda da, kontrol grubuna göre anlamlı düşük visfatin seviyelerini göstermemize rağmen, visfatin ile lobüler inflamasyon, balonlaşma dejenerasyonu, fibrozis, NAS skoru gibi herhangi bir histopatolojik değişiklik arasında bir ilişki bulamadık. NAYKH'nın bozulmuş glukoz metabolizması ile karakterize olduğu bilinmektedir (109). Bundan dolayı NAYKH'da obezite, insülin direnci ve glukoz intoleransı gibi metabolik sendromun komponentlerinin visfatinin azalmış hepatik ekspresyonuna katkıda bulunuyor olabileceği bildirilmiştir (97). Dolayısıyla NAYKH olan hastalarda visfatinin endokrin rolünün de aydınlatılması gerektiğini düşünüyoruz.

Visfatinin primer olarak çeşitli inflamatuvar durumlarda proinflamatuvar sitokin olarak arttığını gösteren yayınlar vardır (87,110). Ayrıca visfatinin metabolik bozuklukların başlatıcısı olmadığı, KHC'li hastalarda visfatin ile obezite ve insülin rezistansı arasında bir bağlantı olmadığı da ileri sürülmüştür (101).

Visfatinin nekroinflamatuvar ve fibrojenetik süreçte yazılan senaryodaki rolünün direkt olarak oyuncu mu, yoksa seyirci mi olduğu konusu hala netlik

kazanmış değildir. Literatürdeki bu bilgiler ışığında visfatinin iki yönlü etkisi olduğu, yani hem proinflamatuvar hem de koruyucu rolü olduğuna dair iddialar güçlenmektedir. Bununla birlikte, tüm bu çelişkili raporlar göstermektedir ki, visfatinin hangi hasta grubunda hangi etkisinin baskın olacağı henüz bilinmemektedir. Bu konuyu aydınlatmak için, daha geniş serilerle visfatinin hangi hasta grubunda proinflamatuvar, hangi hasta üzerinde koruyucu etkisinin ortaya çıkacağını göstermek üzere tasarlanmış moleküler düzeyde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇLAR

- ❖ KHC hastalarında % 57,5 oranında steatoz saptanmıştır. Bunların % 9.5'i ağır steatoz, % 47,6'sında ise hafif derecedeydi. KHB hastalarında % 40 oranında steatoz saptandı. Bunlarda ağır steatoz oranı % 15 iken, hafif steatoz oranı % 25 idi ve hastaların % 60'ında steatoz yoktu.
- ❖ Serum visfatin düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem KHB, hem KHC ve hem de NAYKH olan hasta gruplarında anlamlı derecede düşük bulundu. Hasta ve kontrol grubunda da en düşük visfatin değerlerine KHC'li hastaların sahip olduğu gözlemlendi.
- ❖ Serum visfatin düzeyleri ile steatoz arasında hasta ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.
- ❖ Kronik viral hepatitlerde, histopatolojik parametrelerden nekroinflatuar aktivite, fibrozis, fokal nekroz, konfluent nekroz, interfaz hepatiti ve portal inflamasyon ile serum visfatin seviyeleri arasındaki ilişkiye bakıldı. Hiçbir histopatolojik parametre ile visfatin arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir ilişki tespit edilmedi.
- ❖ NAYKH grubunda da lobüler inflamasyon, balonlaşma dejenerasyonu, fibrotik evre ve NAS skoru gibi histopatolojik parametreler ile visfatinin ilişkisine bakıldı. Yine visfatin ile herhangi bir histopatolojik değişiklik arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir ilişki tespit edilmedi.
- ❖ NAYKH ve KHB'li hasta grubunda visfatin ile HOMA-IR arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken, KHC'li hasta grubunda insülin

seviyeleri ve HOMA-IR değerleri ile serum visfatin seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptandı.

- ❖ Viral yük ile (ne HBV DNA ne de HCV RNA) ile visfatin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.
- ❖ Serum visfatin seviyelerinin nekroinflamatuvar aktivite skoru minimal-hafif (0-8) skora sahip olanlar ile orta-şiddetli (9-18) inflamasyon skoruna sahip olan hastaları tahmin etmede anlamlı olmadığı tespit edildi.
- ❖ Fibrozis ile ilgili olarak, hafif (0-3) fibrotik evre ile, ileri (4-6) fibrotik evreyi önceden tahmin etmede serum visfatin düzeyleri anlamlı bulunmadı.
- ❖ Kontrol grubuna göre NAYKH grubunda, AST, ALT, GGT VE TG açısından anlamlı ilişki saptandı.
- ❖ Kontrol grubuna göre KHB grubunda AST ve ALT için istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.
- ❖ Kontrol grubuna göre KHC grubunda AST, ALT, GGT, için istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

7. KAYNAKLAR

1. Ganem D, Prince Am. Hepatitis B virus infection, natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118-1129.
2. Lok AS. The maze of treatments for hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2743-2746
3. Alberti A, Benvegnu L. Management of hepatitis C. *J hepatology* 2003;38:104-105.
4. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism. review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. *Clin Chem*. 2004;50:1511–1525.
5. AGA Technical Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2002;123:1705-1725.
6. Liakina V, Speicene D, Irnius A et al. Association of the prevalence and grade of steatosis in patients with chronic hepatitis C with the host and viral factors. *Acta. Gastroenterol Belg* 2007;70(3):260-6.
7. Perisco M, Iolascon A. Steatosis as a co-factor in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2010;16 (10):1171-1176.
8. Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol* 1994;14:1431-7.
9. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005;307:426–430.

10. Ognjanovic S. Genomic organization of the gene coding for human pre-B-cell colony enhancing factor and expression in human fetal membranes. *J Mol Endocrinol.* 2001;26:107–117.
11. Tankurt E, Biberoğlu S, Ellidokuz E. Hyperinsulinemia and insulin resistance in non alcoholic steatohepatitis. *J hepatol* 1999;31:963.
12. Jarrar MH, Baranova A, Collantes R. Et al. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 27;412-421.
13. R. Aller ,Luis A, Izaola O et al. Influence of Visfatin on Histopathological Changes of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. . *Dig Dis Sci.* 2008.
14. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ: Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proceedings*;1980: 55, 434-438.
15. Schaffner F, Thaler H: Nonalcoholic fatty liver disease. *Prog Liver Dis* 1986; 8:283-298.
16. Ruhl CE, Everhart JE. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver. *Clinical Liver Disease*, 8,501-519, 2004.
17. Sonsuz A, Uraz H. Karaciğer yağlanması ve non alkolik steatohepatit. *Aktüel Gastroenteroloji ve Hepatoloji* 2001:107-119.
18. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology* 1998;114:842-845.
19. Wanles IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106-1110.

20. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *New england ournal of Medicine*, 2002;346,1221-1231.
21. Neuschwander-Tetri BA, cadwell JH. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003;37:1202-1219.
22. Pessayre D, Mansouri A, Fromenty B. Nonalcoholic steatohepatitis and steatohepatitis mitochondrial dysfunction in steatohepatitis. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal Liver Physiology* 2002;282:193-199.
23. Vigano M, Vergani A, Trombini P,Paleari F,Piperno A. Insulin resistance influences iron metabolism and hepatic steatosis in type 2 diabetes. *Gastroenterology* 2000;118:986-987.
24. Day CP, James OF. Hepatic steatosis: innocent bystander or guilty party. *Hepatology* 1998;27:1463-1465.
25. Reeves HL, Burt AD, Wood S, Day JP. Hepatic stellat cell activation occurs in the absence of hepatitis in alcholic liver disase and correlateswith severity ofsteatosis. *Journal of Hepatology* 1996;25:677-683.
26. Alpers DH, SabesinSM, White HM. Fatty Liver: biochemical and clinical aspects In:*Disease of the Liver Lippincott Philadephia* 1993:825-855.
27. Stewart SF, Jones DEJ, Day CP. Alcholic Liver Disease: new insight into mechanisms and prevantive strategies. *Trends in Molculer Medicine* 2001;7;408-413.
28. Cortez-Pinto H, de Maura MC, Day CP. Nonalcoholic steatohepatitis: From cell biology to clinical practice. *J Hepatol* 2006;44;197-208.

29. Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, Maeda S, Li ZW, Long JM et al. IKK-beta Links inflammation to obesity –induced insulin resistance. *Nat Med* 2005;11:191-198.
30. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis. *Seminars in Liver Disease*. 2001;21:57-69.
31. Brunt M. Nonalcoholic steatohepatitis: Definition and pathology. *Seminars in Liver disease* 2001;(1):3-16.
32. Ytter YF, Younossi ZM, Marchesini G. Clinical features and natural history of Nonalcoholic steatosis syndromes. *Seminars in Liver disease* 2001;21 (1):17-26.
33. Krawczyk, M, Bonfrate, L, Portincasa P. Nonalcoholic fatty liver disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2010;24:695-708.
34. Uptodate. Sheth SG, Chopra S. Epidemiology, clinical features and diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis. September 2010. Available from URL: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-features-and-diagnosis-of-nonalcoholic-steatohepatitis?>
35. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997;126:137-145.
36. Bonkovsky HL, Jawaideh Q, Tortorelli K, Le Clair P, Cobb J, Lambrecht RW et al. Nonalcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of Hepatology* 1999;31:421-429.

37. Rubbia-Brandt L, Leandro G, Spahr L, Giostra E, Quadri R, Malé PJ, et al. Liver steatosis in chronic hepatitis C: a morphological sign suggesting infection with HCV genotype 3. *Histopathology* 2001; 39: 119-125.
38. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-1419.
39. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOSCVIRC groups. *Lancet* 1997;349;825-832.
40. Uzunalimoğlu Ö, Mas R, Yurdaydın C, Bozkaya H, Oğuz D, Ünal MT. *Hepatoloji* 2009.
41. Koike K, Miyoshi H. Oxidative stress and hepatitis C viral infection. *Hepatology Research*, 34, 65-73, 2006.
42. Branch AD, Seef LB. Foreword. Hepatitis C: State of the art at the millenium. *Semin Liver Dis* 2000; 20iii
43. Ökten A, Demir K, Kaymakoglu S, Çakaloğlu Y ve ark. Kronik hepatitlerin etyolojik dağılımı. *Türk J Gastroenterol* 1999: 113-5.
44. Feldman M, Freedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fortran Gastrointestinal Liver disease. 1600 John F. Kenedy Blvd. Ste 1800, Phelelphia, PA, 19103-2899. Sounders Elseviers.
45. Yee S. H, Currie SL, Darling JM, Wright L. T. Management and Treatment of Hepatitis C Viral Infection: Recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National

- Hepatitis C Program Office. American Journal of Gastroenterology 2006;101, 2360-2378.
46. McCaughan GW, Zekry A, Mechanism of HCV Reinfection and Allograft Damage After Liver Transplantation. Journal of 2004;40;368-374.
 47. Berenguer M, Wright TL. Viral hepatitis in Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH Ed. Sleisenger and Fortran's Gastrointestinal and Liver Disease 2002 China 7th edition. Saunders 2002;1313.
 48. Adinolfi LE, Gamberdalla M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of Liver Damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. Hepatology 2001;33(6):1358-1364.
 49. Fujie H, Yotsuyanagi H, Moriya K. Steatosis and intrahepatic hepatitis C virus in chronic hepatitis. J Med Virol 1999; 59 (2): 141-5.
 50. Poynard T, Ratziu V, Mc Hutchison J, Manns M, Goodman Z, Zeuzem S, Younossi Z, Albrecht J. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavarin on steatosis in patients infected with hepatitis C. Hepatology. 2003 Jul; 38 (1): 75-85.
 51. Houigan LF, Macdonald G.A. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. Hepatology 1999; 29 (4) 1215-1219.
 52. Narita R, Abe S, Kihara Y, Akiyama T, Tabaru A, Otsuki M. Insulin resistance and insulin secretion in chronic hepatitis C virus infection. Journal of Hepatology 2004;41(1):132-138.

53. Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independant risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003; 38 (3): 639-44.
54. Hickman IJ, Clouston AD, Macdonald G.A, Purdie DM, Prins JB, Ash S, Jonsson JR, Powell EE. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut*. 2002; 51 (1): 89-94.
55. Adinolfi LE, Utili R, Andreana A, Tripodi MF, Marracino M. Serum HCV RNA levels correlate with histological liver damage and concur with steatosis in progression of chronic hepatitis C. *Dig.Dis sci* 2001; 46(8): 1677-83.
56. Hickman IJ, Powell EE, Prins JB, Clouston AD, Ash S, Purdie DM, Jonsson JR. İn overweight patients with chronic hepatitis C, circulating insulin is associated with hepatic fibrosis:implications for therapy. *J Hepatol*. 2003 Dec; 39 (6):1042-8.
57. Ratziu V, Munteanu M, Charlotte F, Bonyhay L, Poynard T; LIDO Study group. Fibrogenic impact of high serum glucose in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2003 Dec; 39(6): 1049-55.
58. Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A. Klinik Gastroenteroloji ve .Hepatoloji. MN Medikal ve Nobel 2007.
59. Değertekin H, Oğuz AK. Akut ve kronik HBV infeksiyonunda doğal seyir. *Güncel Gastroenteroloji* 2010;14/2:54-58.
60. Yenen OS: Viral hepatitler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Eds) *İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul, Nobel Kitabevleri Ltd. Sti. 1996: 641-700.

61. Tasyaran MA. HBV infeksiyonu epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ, (Ed.).
Viral Hepatit 2003. İstanbul: Viral Hepatitle Savasım Derneği, 2003: 121-134.
62. EASL Guideline ,J Hepatology, 2009;50:227-42.
63. Lok ASF. Uptodate, 2010, Clinical manifestaions and naturel history of
hepatitis B virus infection.
64. MacSween RNM, Burt AD, Portmann BC, Ihsak KG, Scheuer PJ, Antony PP.
Patology of the liver, 4th.ed. London, Churchill Livinstone 2002:313- 363.
65. Ferrel LD, Greeberg MS. Special stains can distiguish hepatic necrosis with
regenerative nodules from cirrhosis, Liver Int 2007; 27: 681- 686.
66. Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic
hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. Hepatology
2000;31(1):241- 6.
67. Babtista A, Bianchi L, De Groote J, et al. The Diagnostic signifcance of
periportal hepatic necrosis and inflammation. Histopathology 1988;12(6):569-
79.
68. Ishak KG. pathologic features of chronic hepatitis: a review and update. Am J
Clin Pathol 2000;13: 40- 55.
69. Hodinka RL. Laboratory diagnosis of viral hepatitis. In: Specter S. Viral
Hepatitis- Diagnosis, Therapy, and Prevention. New Jersey: Humana
Press;1999:193.
70. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al. Risk factors for hepatocellular
carcinoma among patients with chronic liver disease. N Eng J Med
1993;328:1797- 801.

71. Kurt H. Hepatit B Virüs İnfeksiyonu. In: Tekeli E, Balık İ (Eds.). Viral Hepatit 2003. 1.Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2003: 129-134.
72. Korkutan İ.Kronik hepatit B’li çocuklarda interlökin-1 beta, tümör nekrozis faktör-alfa, interferon-gama ve lenfosit subgruplarının tayini. Uzmanlık Tezi, Adana Çukurova Üniversitesi 2006.
73. Peng D, Han Y, Ding H, Wei L. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B patients is associated with metabolic factors more than viral factors. J Gastroenterol Hepatol 2008; 23: 1082-1088.
74. Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, Chan HY, Chan FK, Sung JJ, Chan HL. Metabolic syndrome increases the risk of liver cirrhosis in chronic hepatitis B. Gut 2009; 58: 111-117.
75. Keefe EB, Dieteric DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus İnfection in the United States: 2008 Update. Clin Gastroenterol and Hepatol 2008;6(12):135- 1341.
76. Altunkaynak BZ, Özbek E. Yağ dokusu endokrin bir organ mıdır? Dicle Tıp Dergisi 2005;32(4):211-217.
77. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. New England Journal of Medicine 2000; 343 (20):1467-1476.
78. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism. Clin Chem 2004; 50 (9): 1511-1529.
79. Trayhurn P. Adipose tissue in obesity—an inflammatory issue. Endocrinology 2005;146:1003–5.

80. Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans* 2005;33:1078–81.
81. Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Lett* 2006; 580:2917–21.
82. Kamada Y, Takehara T, Hayashi N. Adipocytokines and liver disease. *J Gastroenterol* 2008;43:811-822.
83. Kralish S, Klein J, Lossner U, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M. Hormonal regulation of the novel adipocytokine visfatin in 3T3-L1 adipocytes. *J Endocrinol* 2005; 185: R-R8.
84. Haider DG, Schaller G, Kapiotis S, Maier C, Luger A, Wolzt M. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin. *Diabetologia* 2006;49:1909-1914.
85. Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intraabdominal obesity and diabetes? *Trends Mol Med* 2005; 11: 344-347.
86. Beltowski J. Apelin and visfatin: unique “beneficial” adipokines upregulated in obesity. *Med Sci Monit*; 2006;12: RA112-RA119.
87. Jia SH, Li Y, Parodo J, Kapus A, Fan L, Rotstein OD, et al. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Invest* 2004; 113: 1318-1327.
88. Pagano C, Pilon C, Olivieri M, Mason P, Fabris R, Serra R, et al. Reduced plasma visfatin /pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3165-3170.

89. Lalor PF, Shields P, Grant AJ, Adams DH. Recruitment of lymphocytes to the human liver. *Immunol Cell Biol* 2002;80: 52–64.
90. Marra F, Aleffi S, Bertolani C, Petrai I, Vizzutti F. Review article: the pathogenesis of fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 (Suppl. 2): 44–47.
91. Berndt J, Kloeting N, Kralisch S et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot specific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005; 54(10): 2911–2916.
92. Tiftikçi A, Atug Ö, Yılmaz Y, Eren F, Özdemir FT, Yapalı S et al. Serum levels of adipokines in patients with chronic HCV infections: Relationship with steatosis and fibrosis. *Archives of Medical Research* 2009;40:294-298.
93. . Brunt EM, Ramrakhiani S, Cordes BG, Neuschwander-Tetri BA, Janney CG, Bacon BR, Di Bisceglie AM. Concurrence of histologic features of steatohepatitis with other forms of chronic liver disease. *Mod Pathol* 2003; 16: 49-56.
94. Bondini S, Kallman J, Wheeler A, Prakash S, Gramlich T, Jontle D et al. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on chronic hepatitis B. *Liver Int* 2007;607-611.
95. Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Manesis EK, Chrysanthos N, Kafiri G, Archimandritis AJ. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B develops due to host metabolic factors: a comparative approach with genotype 1 chronic hepatitis C. *Digest Liver Dis* 2007;39:936-42.

96. Kukla M, Zwirska-Korczala K, Gabriel A, Waluga M, Warakomska I, Berdowska A, Rybus-Kalinowska B, Kalinowski M, et al. Visfatin serum levels in chronic hepatitis C patients. *J Viral Hepat* October 2009;1365-2893.
97. Dahl TB, Haukeland JW, Yndestad A, Ranheim T, Gladhaug IP, Damas JK et al. Intracellular nicotinamide phosphoribosyltransferase protects against hepatocyte apoptosis and is down-regulated in nonalcoholic fatty liver disease. *JCEM* 2010;95:3039-3047.
98. Moschen AR, Kaser A, Enrich B et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007; 178(3): 1748–1758.
99. Ramadori G, Christ B. Cytokines and the hepatic acute phase response. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 141–155.
100. Retnakaran R, Youn BS, Liu Y et al. Correlation of circulating full-length visfatin (PBEF/NAMPT) with metabolic parameters in subjects with and without diabetes: A cross-sectional study. *Clin Endocrinol* 2008
101. Huang JF, Huang CF, Yu ML, Dai CY, Huang CI, Yeh ML et al. Serum visfatin is correlated with disease severity and metabolic syndrome in chronic hepatitis C infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2011;26:530-535.
102. Marra F, Bertolani C. Adipokines in liver diseases. *Hepatology* 2009;50:957-969.

103. Sheikh MY, Choi J, Qadri I, Freidman JE, Sanyal AJ. Hepatitis C virus infection: molecular pathways to metabolic syndrome. *Hepatology* 2008;47:2127-2133.
104. Chen MP, Chung FU, Chang DM et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(1): 295–299.
105. Doğru T, Sönmez A, Taşcı I, et al. Plazma visfatin levels in patients with newly diagnosed and treated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerant. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;4: (A pub ahead of print).
106. Görar S, Çulha C, Demir YS, Serter R, Aral Y. Visfatin: Obezite ve metabolik sendrom ile ilişkisi. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 2010;1435-38.
107. Li L, Yang G, Li Q, et al. Changes and relations of circulating visfatin, apelin and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:544-548.
108. Hammarstedt A, Pihlajamäki J, Rotter Sopasakis V et al. Visfatin is a adipokine, but it is not regulated by thiazolidinediones. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1181-1184.
109. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Lagos K DN, Kirotis DN, Tselepis AD. Increased plasma visfatin levels in subjects with the metabolic syndrome. *European Journal of Clinical Investigation* 2008;38 (1):71-72.

110. Koczan D, Gutke R, Theisen H et al. Gene expression profiling of peripheral blood mononuclear leukocytes from psoriasis patients identifies new immune regulatory molecules. *Eur J Dermatol* 2005;15:251-257.

8. ÖZET

Kronik Hepatit B, kronik hepatit C ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalarında serum visfatin düzeyleri ile karaciğerdeki histopatolojik değişiklikler arasındaki ilişki.

Kronik hepatit B (KHB), kronik hepatit C (KHC) ve non alkolik yağlı karaciğer (NAYKH) hastalığı toplumda sık görülen karaciğer hastalıklarındandır. Visfatin çeşitli inflamatuvar süreçte rol oynayan yeni bir adipokindir. Visfatinin KHB, KHC ve NAYKH'nın patogenezindeki rolü ile ilgili bilgiler çok azdır. Bu çalışmanın amacı, visfatinin sağlıklı kontrol grubu, NAYKH ve kronik viral hepatitlerdeki serum konsantrasyonlarını belirlemek, bu hasta gruplarında biyokimyasal ve morfolojik değişikliklerle olan ilişkisini değerlendirerek, inflamasyon ve fibrozisi tahmin etmede tanısal bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırmaktır. Prospektif olarak 62 hasta (21 KHC, 20 KHB ve 20 NAYKH) çalışmaya alındı ve karaciğer biyopsileri yapıldı, 21 tane de sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Demografik bilgileri ve laboratuvar sonuçları kaydedildi. Histolojik lezyonları değerlendirmede KHB ve KHC için İshak skorum sistemi, NAYKH için Brunt skorum sistemi kullanıldı. Serum visfatin seviyeleri kontrol grubunda: 38,8 (6,8-76,1) ng/ml, KHCW'de: 9,6 (1,5-61,1) ng/ml, KHB'de: 18,9 (1,6-76,5) ng/ml ve NAYKH'da: 18,4 (0,6-63,4) ng/ml idi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hem KHC, hem KHB ve hem de NAYKH grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırasıyla; $p<0,001$, $p=0,004$, $p<0,001$). KHC, KHB ve NAYKH olan hastalarda steatoz, nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis gibi histolojik lezyonlarla serum visfatin

seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir ilişki saptanmadı. NAYKH ve KHB grubunda visfatin ile HOMA-IR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yokken, KHC'li hasta grubunda insülin ve HOMA-IR değerleri ile serum visfatin seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Ayrıca KHB ve KHC'li hastalarda viral yük ile serum visfatin seviyeleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Serum visfatin konsantrasyonları KHB, KHC ve NAYKH olan hastalarda anlamlı ölçüde düşüktü. Bu da visfatinin hem proinflamatuvar hem de koruyucu faktör olarak iki yönlü rol oynayabileceği tezini destekler.

Anahtar kelimeler: Visfatin, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, kronik hepatitler.

9.SUMMARY

The association between serum visfatin levels and histopathologic features in chronic hepatitis B, chronic hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease.

Chronic hepatitis C (CHC), Chronic hepatitis B (CHB) and Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is common liver disease. Visfatin is a new adipokine involved in several inflammatory processes. The data concerning visfatin in CHC, CHB and NAFLD is too small. To assess visfatin serum concentration and to study its association with biochemical and morphological features in CHC, CHB and NAFLD and whether it is a diagnostic marker predict for inflammation and fibrosis. We prospectively evaluated 62 patients (CHC:21, CHB:20 and NAFLD:21) who consecutively underwent liver biopsy and 21 healthy volunteers. Detailed epidemiological and laboratory data were recorded. Histological lesions were evaluated blindly according to the Ishak and the Brunt classifications for CHB/CHC and NAFLD, respectively. Serum visfatin levels were significantly lower in CHC:9,6 (1,5-61,1) ng/ml, in CHB: 18,9 (1,6-76,5) ng/ml and in NAFLD: 18,4 (0,6-63,4) ng/ml, when compared with controls ($p<0,001$, $p=0,004$, $p<0,001$, respectively). In CHC/CHB and NAFLD, there was no significant association any histologic lesions as steatosis, necroinflammation and fibrosis score with levels of visfatin. While there was no association between serum visfatin levels between insulin and HOMA-IR in NAFLD and CHB, there was a positive correlation in CHC. Also there was no association between viral

load and serum visfatin levels in CHB and CHC. Serum visfatin concentrations decreases significantly altogether patients groups in CHB/CHC and NAFLD.

Visfatin may play a dual role as a protective and/or pro-inflammatory factor.

Keywords: Visfatin, non alcoholic fatty liver disease, chronic hepatitis.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Eyüp EKİCİ
Doğum tarihi ve yeri : 08.01.1972
Adres : Sancak mah. 219 sk. Başak ap. 8/11.
Yıldız/
ANKARA
Medeni Hali : Evli, 2 çocuklu

EĞİTİM VE GÖREV YERLERİ:

1978-1983	Cumhuriyet ilkokulu, GAZİANTEP
1983-1986	Merkez ortaokulu, GAZİANTEP
1986-1989	19 Mayıs lisesi, GAZİANTEP
1989-1996	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, KAYSERİ
1996-1999	Lice Merkez Sağlık Ocağı, DİYARBAKIR
1999-2003	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, KAYSERİ
2003-2005	Özel Denizli Tekden Hastanesi, DENİZLİ
2005-2006	Afyon Kocatepe Devlet Hastanesi,Dahiliye
2008-2009	Gazi Üniv. Tıp Fak. Gastroenteroloji
12.09.2000	Kahramanmaraş 12. Zırhlı Piyade Birliği (Bedelli Askerlik)
Uzmanlık Tezi	Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda kardiyak troponinlerin nedeni ve prognostik önemi
Yabancı Dil	İngilizce